

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Einfluss der Östrogen- und Progesteron- Therapie
auf die Entwicklung von perikardialem Fett und Koronarkalk als
Surrogatparameter für eine koronare Herzerkrankung
bei postmenopausalen Frauen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Philip Cyrus Wakili Noduschan
aus
Ruthweiler

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Becker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. Ernst Rainer Weissenbacher

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr.med. F. von Ziegler

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2018

Widmung

meinen Eltern und meinem Bruder

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
2. Theoretische Grundlagen.....	10
2.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)	10
2.2 Rolle der Computertomographie bei der KHK - Diagnostik	12
2.2.1 Koronarkalk als Surrogatparameter für eine KHK	14
2.2.2 Perikardiales Fett als Surrogatparameter für eine KHK	16
2.3 Rolle der Menopause und des Östrogenhaushalts bei KHK.....	19
2.3.1 Spezielle Aspekte des KHK-Risikos bei postmenopausalen Frauen und potentielle Rolle der Hormonersatztherapie in der KHK-Prävention.....	19
2.3.2 Allgemeine Definition und physiologische Grundlagen der Menopause	23
2.4 Zielsetzung der Arbeit.....	26
3. Methoden	27
3.1 Allgemeine Methodik und Studiendesign.....	27
3.2 Spezielle Methodik	28
3.2.1 Patientenkollektiv	28
3.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	30
3.2.3 Serum-Marker	30
3.2.4 Auswertung für Koronarkalk-Bestimmung	31
3.2.5 Auswertungsprotokoll für peri- und epikardiales Fett:	33
3.2.6 Statistische Auswertung.....	35
4. Ergebnisse.....	36
4.1 Vergleich Koronarkalklast und perikardiales Fettvolumen	36
4.1.1 Vergleich Koronarkalklast und perikardiales Fettvolumen bei postmenopausalen Frauen mit und ohne HET am Gesamtkollektiv	36
4.1.2 Altersspezifische Subgruppenanalyse – Vergleich Koronarkalklast und perikardiales Fettvolumen zu Studienbeginn bei postmenopausalen Frauen mit und ohne HET	37
4.1.3 Risikofaktor-basierte Subgruppenanalyse – Vergleich Koronarkalklast und perikardiales Fettvolumen zu Studienbeginn bei postmenopausalen Frauen mit und ohne HET	38
4.2 Vergleich der Progression der Koronarkalklast und der perikardialen Verfettung	40
4.2.1 Vergleich der Progression der Koronarkalklast und der perikardialen Verfettung über die Zeit bei postmenopausalen Frauen mit und ohne HET am Gesamtkollektiv	40
4.2.2 Altersspezifische Subgruppenanalyse - Vergleich der Progression der Koronarkalklast und der perikardialen Verfettung über die Zeit bei postmenopausalen Frauen mit und ohne HET am Gesamtkollektiv	42
4.2.3 Risikofaktor-basierte Subgruppenanalyse - Vergleich der Progression der Koronarkalklast und der perikardialen Verfettung über die Zeit bei postmenopausalen Frauen mit und ohne HET am Gesamtkollektiv	43

5. Diskussion.....	45
5.1 Allgemeine Diskussion	45
5.1.1 Klinische Bedeutung und Reproduzierbarkeit der nicht-invasiv bestimmten Atherosklerose-Parameter Koronarkalk und perikardiales Fett.....	45
5.1.2 Vergleich der erhobenen Daten mit vorangegangenen Studien.....	47
5.2 Spezielle Diskussion	48
5.2.1 Entwicklung von Koronarkalk mit und ohne HET	48
5.2.2 Entwicklung von perikardialem Fett mit und ohne HET	49
5.2.3 Unterschied zwischen Koronarkalk und perikardialem Fett.....	50
5.2.4 Potentielle klinische Relevanz	53
6. Zusammenfassung.....	55
7. Anhang.....	57
7.1 Abkürzungsverzeichnis.....	57
7.2 Abbildungsverzeichnis.....	59
7.3 Tabellenverzeichnis	60
8. Literaturverzeichnis	61
9. Danksagung.....	68
10. Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1. Einleitung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) steht an der Spitze der häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern. Bei etwa der Hälfte der männlichen Bevölkerung findet man arteriosklerotische Veränderungen der Koronargefäße, welche im Rahmen eines Myokardinfarkts auch zum Tode dieser Patienten führen können, wobei Männer jedoch ein bis zu vierfach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Frauen für das Auftreten einer KHK aufweisen [1, 2]. Von einigen Schätzungen ausgehend, werden im Jahre 2050 Herz-Kreislaufkrankheiten an der Spitze der weltweiten Todesstatistik stehen [3]. Allein durch den Einsatz geeigneter präventiver Mittel könnten etliche (ca. 100000) durch KHK bedingte Todesfälle verhindert werden [4]. Zu den zur Verfügung stehenden präventiven Maßnahmen gehören unter anderem Lebensstiländerung mit körperlicher Betätigung, Nikotinentwöhnung, zielgerichtete Ernährungsumstellung und vor allem die medikamentöse Einstellung bei metabolischem Syndrom. Ein relevantes Problem in der präventiven Behandlung ergibt sich aus der Tatsache, dass ca. die Hälfte der tödlichen Myokardinfarkte sich bei zuvor nicht-symptomatischen Patienten entwickeln [5]. Für eine optimale Prävention ist daher von großer Bedeutung, dass man Risikopatienten frühzeitig und zuverlässig identifizieren kann. In den letzten Jahren wurden einige Modelle zur besseren Erfassung des Myokardinfarkttrisikos für den jeweiligen Patienten entwickelt, wie z.B. der Framingham-Score [6] oder der UKPDS-Score für Diabetiker [7]. Diese konventionellen Risikomodelle machen es möglich Patientengruppen zu ermitteln, welche theoretisch für präventive Behandlungen in Frage kommen. Für eine optimale Einschätzung der bestehenden KHK bzw. des Infarkttrisikos sind diese Scores jedoch nur unzureichend geeignet, vor allem kommt es potentiell zu Fehleinschätzungen bei jüngeren Patienten. Etwa 40% der älteren Bevölkerung und bis zu 75% der jüngeren Bevölkerung bei denen es zu einem Herzinfarkt kommt, werden von diesen Risikostratifizierungsmodellen nicht als Risikopatient erfasst [8-10].

Auch die Sensitivität anderer diagnostischen Methoden zur frühzeitigen Einschätzung bzw. Diagnose einer KHK erwiesen sich zum größten Teil als unbefriedigend (siehe Abbildung 1). Nicht-invasive diagnostische Möglichkeiten, wie Belastungstests (z.T. in Kombination mit bildgebenden Verfahren), z.B. Stress-MRT, Belastungs-EKG, Stress-Echokardiographie, Myokardszintigraphie oder SPECT (*single-photon-emission-computed-tomography*), können erst ab hämodynamisch wirksamen Stenosen Hinweise auf eine KHK geben und besitzen somit eine nur unzureichende Aussagekraft für die Früherkennung von atherosklerotischen Veränderung [11].

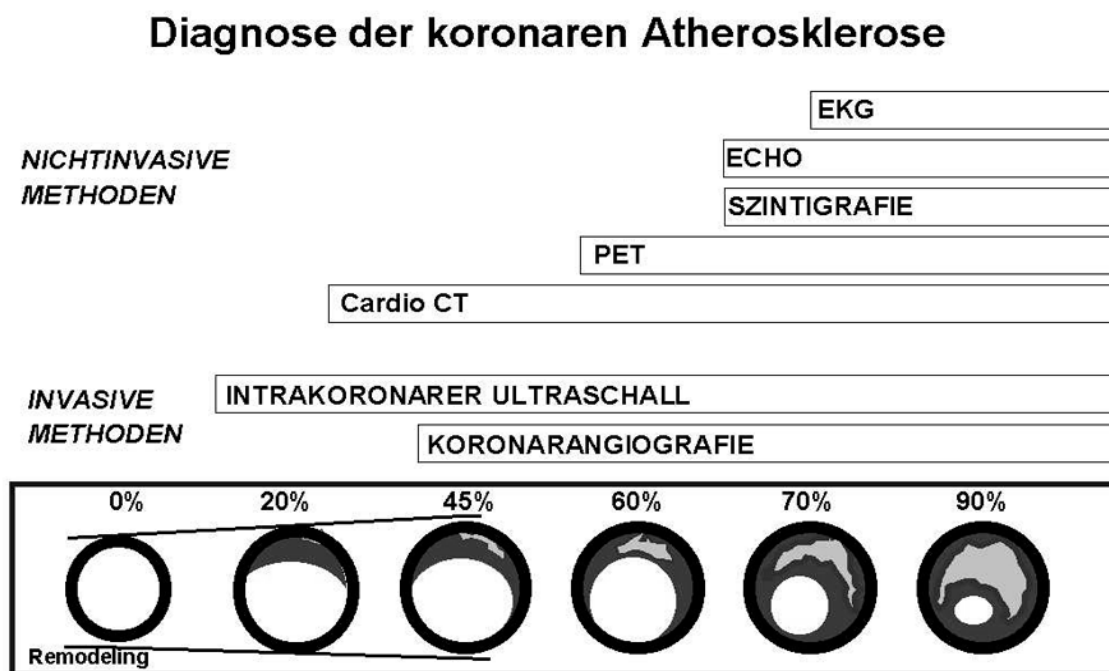


Abbildung 1: Diagnose der KHK [11]

Daraus wird ersichtlich, dass in Zukunft neue nicht-invasive Verfahren etabliert werden müssen, um auch frühzeitig bei asymptomatischen Patienten eine individuelle Vorhersage für kardiovaskuläre Ereignisse treffen zu können und dann mit entsprechenden Therapien die kausalen Faktoren zu eliminieren bzw. positiv zu beeinflussen.

In diesem Zusammenhang hat es v.a. im Bereich der kardialen Bildgebung (v.a. mittels Computertomographie (CT)) verschiedene Ansätze gegeben, Patienten mit dem Ziel einer kardialen Risikostratifizierung zu untersuchen. Initial wurde diesbezüglich v.a. die Koronarkalklast bestimmt. In den letzten Jahren hat aber ein neuer Surrogatparameter, das perikardiale Fett, welches ebenfalls mittels CT quantifiziert werden kann, an Aufmerksamkeit gewonnen. In verschiedenen Arbeiten konnte eine Assoziation des vorhandenen perikardialen Fetts zum Vorhandensein einer KHK bzw. mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen werden [12, 13].

Jüngste Studien konnten konsistent zeigen, dass Personengruppen beider Geschlechter in allen Altersgruppen mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren (z.B. Patienten mit metabolischem Syndrom) signifikant erhöhte Mengen an perikardialem Fett aufweisen. Es ist davon auszugehen, dass das perikardiale Fett aufgrund seiner anatomischen Nähe zu den Koronargefäßen und den endokrinen Einflüssen, in Form von pathogenen Stoffen, Einfluss auf die Entwicklung der Arteriosklerose hat und damit als frühzeitiger Indikator einer KHK dienen kann [14, 15].

Mit der Möglichkeit der Quantifizierung des perikardialen Fetts mittels der nicht-invasiven Dual-Source-CT können somit auch in breiten Patientenkollektiven Untersuchungen bei überschaubarem Risiko durchgeführt werden. Dies hat zum Ziel, Risikoabschätzungen bezüglich des Vorliegens einer koronaren Atherosklerose bzw. einer KHK zu ermöglichen [16-18].

Eine relevante Frage, die sich hierbei stellt, ist, inwieweit es Möglichkeiten gibt, in die Progression des perikardialen Fettgewebes einzugreifen und damit ggf. das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren.

Ein spezielles Patientenkollektiv, welches sich durch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auszeichnet, sind postmenopausale Frauen, v.a. die Patientinnen ohne Hormonersatztherapie (HET).

Hier konnten verschiedene Studien zeigen, dass diese Frauen ein deutlich erhöhtes Risiko für das Vorliegen bzw. die Entwicklung einer KHK aufweisen, im Vergleich zu prämenopausalen Frauen oder Frauen mit einer bestehenden Hormonersatztherapie [19-22].

Im Rahmen dieser Arbeit soll daher der potentielle Nutzen der nicht-invasiven Bildgebung mittels Dual-Source-CT mit Bestimmung des perikardialen Fetts (in Kombination mit der Koronarkalklast), in einem Kollektiv von postmenopausalen Frauen weiter evaluiert werden. Hinsichtlich der Evaluation des perikardialen Fetts, wurden bereits vorhandene Datensätze aus vorangegangenen Arbeiten genutzt und retrospektiv auf perikardiales Fett quantitativ analysiert. In diesem Zusammenhang soll u.a. untersucht werden, ob das Durchführen einer Hormonersatztherapie in diesem speziellen Patienten-Kollektiv zu signifikanten Veränderungen der sog. KHK-Surrogatparameter Koronarkalk und perikardialem Fett über die Zeit führt, welches ggf. Rückschlüsse über den präventiven Nutzen einer Hormonersatztherapie zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos zulassen würde.

2. Theoretische Grundlagen

2.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Die koronare Herzerkrankung zählt aktuell immer noch zu der häufigsten Todesursache in den westlichen Industriestaaten [23]. In Deutschland liegt die Zahl der Todesfälle, die durch eine KHK verursacht werden bei etwa 20%. Die Lebenszeitprävalenz in Deutschland liegt für Männer bei ca. 30%, bei Frauen bei ca. 15% [24]. Im Gegensatz zu Frauen, bei denen die Erkrankungshäufigkeit geringer und das Auftreten einer KHK (ab dem 50. Lebensjahr) später ist, erkranken Männer häufiger und früher (ab dem 45. Lebensjahr). Die wesentlichen Fortschritte in Therapie und Diagnose konnten die Gesamtmortalität allerdings nur geringfügig senken. Einer der Hauptgründe dafür ist, dass sich bei ca. jedem dritten Patienten, die Erstmanifestation einer KHK bereits als akuter Myokardinfarkt darstellt [25].

Eine Hauptursache für die koronare Herzkrankheit ist eine Arteriosklerose der großen Koronargefäße, wobei in vielen Fällen eine Endothelzellläsion der primäre Auslöser ist. Eine solche mechanische Schädigung kann zum Beispiel im Rahmen eines arteriellen Hypertonus entstehen. An diese Mikroläsion können sich dann im weiteren Verlauf Thrombozyten anlagern, welche wiederum Mediatorsubstanzen abgeben, die zu einer Proliferation und Einschwemmung von Muskelzellen und Makrophagen in die Tunica intima eines Blutgefäßes führen. Durch die Aufnahme von oxidiertem LDL entstehen aus Makrophagen sogenannte Schaumzellen, welche sich in der Intimaläsion ansammeln und im weiteren Verlauf zu fibrotischen Umwandlungen des Gewebes mit Plaquebildung führen können. Diese Plaques können kalzifizieren und exulzerieren [25]. Da im Bereich der Plaquebildung die Elastizität des Gefäßes abnimmt, kommt es hier sehr häufig zu Einrissen oder zum Aufbrechen eines arteriosklerotischen Atheroms (Plaque-Ruptur). Dadurch werden thrombogene Substanzen freigesetzt, die dann zu einer akuten Myokardischämie führen können [25]. Die Mehrzahl

aller akuten Myokardinfarkte entsteht auf diesem Wege und nicht, wie man vielleicht erwarten würde, an Stellen bereits vorbestehender hochgradiger Gefäßstenosen [26].

Die kardiovaskulären Risikofaktoren, die mit einem gehäuftem Auftreten einer KHK einhergehen, existieren nicht unabhängig voneinander, sondern verstärken sich gegenseitig. Die Risikofaktoren lassen sich in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren unterteilen.

Risikofaktoren deren Beeinflussung prognostisch relevant ist, sind [25]:

- LDL - Cholesterin-Erhöhung, HDL - Cholesterin-Erniedrigung
- arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Nikotinabusus
- Adipositas
- körperliche Inaktivität

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren sind [25]:

- genetische Veranlagung (familiäre Prädisposition)
- männliches Geschlecht
- Lebensalter
- niedriger sozialer Status (Bildung, Einkommen, Wohnort)

2.2 Rolle der Computertomographie bei der KHK - Diagnostik

Die Computertomographie wurde im Jahre 1972 von dem britischen Ingenieur Godfrey Hounsfield und dem amerikanischen Physiker Allan M. Cormack entwickelt [27, 28].

Der nächste Meilenstein in der Geschichte folgte mit der Entwicklung des Spiral-CTs durch den deutschen Physiker Willi A. Kalender im Jahre 1989 [27, 29, 30].

Durch die Spiral-CT wurde es erstmals möglich, in kurzer Zeit eine kontinuierliche Erfassung des kompletten Volumendatensatzes zu gewährleisten. Der Patient wurde dafür entlang der z-Achse bewegt, während sich der Fokus der Röntgenröhre auf einer spiralförmigen Bahn bewegt (siehe Abbildung 2) [30].

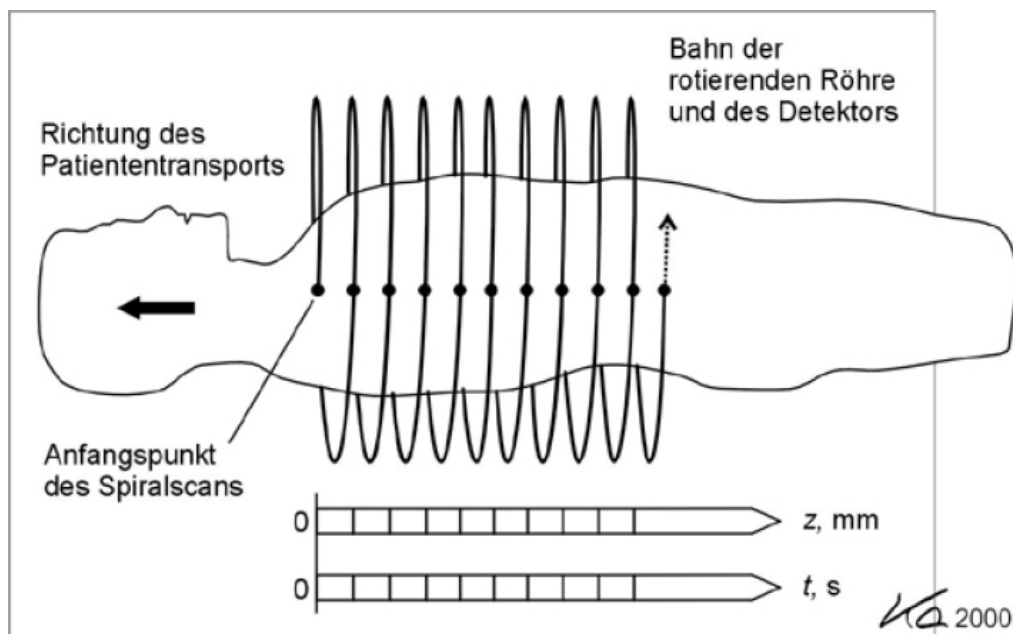


Abbildung 2: Prinzip der Spiral-CT [29, 30]

Eine der großen Vorteile des Spiral-CTs ergibt sich aus der Möglichkeit, an beliebigen Stellen der z-Positionen innerhalb des Scans Bilder zu rekonstruieren und somit Läsionen in bestmöglichem Kontrast und Auflösung darzustellen, was die diagnostische Sicherheit potenziell steigert [30, 31].

Eine weitere wichtige Rolle in der Entwicklung der Computertomographie spielen zu einem die Verbesserung der Wirtschaftlichkeit sowie die Reduktion der Strahlendosis. Eine große Bedeutung im Fortschritt kommt dabei der Entwicklung der Mehrzeilen-Computertomographie (Multislice-CT) zugute, die es ermöglicht, Bilder in hoher Qualität aus sich überlappenden Scheiben zu liefern [32-34].

Die MSCT (*multi slice computed tomography*) ermöglicht es pro Umdrehung mehrere Schichten simultan aufzunehmen, was zu sehr guten Bildergebnissen in Bezug auf die Ortsauflösung in Schichtebene sowie Vorschubrichtung führt [30].

Die neuste Generation der CT – Geräte, wie z.B. der SOMATOM Sensation 64 der Firma Siemens, der auch in unserer Arbeit verwendet wurde, ermöglichen simultane Aufnahme von 64 Schichten.

Im Jahre 1987 begann mit den Elektronenstrahl-CTs (sog. EBCT = *electron beam computed tomography*) die Entwicklungsphase für die Herz-Computertomographie [35].

Diese Entwicklung ermöglicht es Aufnahmen mit einer hohen zeitlichen Auflösung von ca. 100 ms durchzuführen. Dabei entsteht der Röntgenstrahl durch einen erzeugten Elektronenstrahl, der beschleunigt und gebündelt über Wolfram-Targetringe über die Anode geführt wird [30].

Durch die bereits erwähnte hohe Auflösung des EBCTs, war diese Technik den anderen sequentiellen CT-Geräten bei der quantitativen Messung von Koronarkalk, bei weitem überlegen [35].

Trotz der hohen Sensitivität des EBCTs bezüglich der Diagnostik einer KHK ist die Spezifität häufig gering, was sich durch das Vorkommen von Koronarkalk in obstruktiven sowie nicht-obstruktiven Läsionen erklären lässt [35, 36].

Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren zählt unter anderem der Koronarkalk, der es einem aufgrund der fehlenden Korrelation allerdings nicht ermöglicht, durch die alleinige

Quantifizierung des Kalks (= Kalzium-Scoring), Rückschlüsse auf die damit verbundene Koronarstenose zu ziehen [37-39].

Trotz erfolgsversprechender Studien bezüglich EBCTs in Verbindung mit Kontrastmittel, um Stenosen zuverlässig nachzuweisen [40-43], konnte sich diese Technik, unter anderem aufgrund hoher Kosten, geringer Verfügbarkeit des Scanners und unzureichender Bildqualität, nicht durchsetzen [30].

Allerdings ist man heute durch die schnelle Entwicklung des MSCT und deren 64-Zeilen-Technologie nicht mehr auf den reinen Ausschluss einer KHK beschränkt, stattdessen bietet es uns die Möglichkeit Lumeneinengungen, Stentstenosierungen sowie signifikante Gefäßstenosen frühzeitig und zuverlässig darzustellen [44, 45].

2.2.1 Koronarkalk als Surrogatparameter für eine KHK

Koronarkalzifizierungen sind nichts anderes als Koronaratherosklerosen, welche im Rahmen atherosklerotischer Veränderung auftreten [46-48].

Ebenso zeigen sich in atherosklerotisch veränderten Koronargefäßen häufig, allerdings nicht zwingend, Kalzifizierungen. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Grad der Kalzifizierung der Koronararterien und dem Grad der koronaren Plaquebelastung. Allerdings können anhand der Koronarverkalkungen keine Aussagen bezüglich Stabilität bzw. Instabilität des atherosklerotischen Plaques getroffen werden [46, 47, 49].

Ein Nachweis für eine koronare Verkalkung mittels Kalkscore ist nicht gleichbedeutend für eine vorliegende Koronarstenose und erfordert somit, bei fehlender klinischer Symptomatik, in der Regel keine invasive Diagnostik. Andererseits ist beim Nachweis einer kalzifizierenden Koronarsklerose die Wahrscheinlichkeit für eine relevante Stenose, vor allem im Zusammenspiel mit der entsprechenden Symptomatik, erheblich gesteigert. Ungeachtet

dessen kann bei fehlender Detektion von Koronarkalk mit einem negativen prädiktiven Wert von über 95% eine stenosierende Kardiopathie ausgeschlossen werden [50, 51].

Wie bereits beschrieben, kann es im Rahmen von atherosklerotischen Veränderungen zu Kalzifikationen der atherosklerotischen Plaques kommen. Diese Kalzifikationen können zu einer Stabilisierung der Plaques beitragen und somit die Rupturgefahr senken. Die Mechanismen dieses Vorgangs sind noch nicht vollständig geklärt, allerdings konnten Plaque stabilisierende Wirkungen unter anderem bei Therapien mit Statinen und ACE-Hemmern beobachtet werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass es bereits in frühen Phasen der Atherosklerose zu kleinsten Sklerosierungen kommt und es somit durch die Detektion der jeweiligen koronaren Verkalkung möglich ist, Patienten in einer frühen Phase atherosklerotischer Entwicklungen, insbesondere weit vor einer fortgeschrittenen Koronarstenose, zu identifizieren. Des Weiteren zeigte sich, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß koronarer Kalkablagerungen und der gesamten koronaren Plaquebelastung (auch nichtverkalkte und gemischte Plaques) besteht. Somit lässt sich anhand der Ausdehnung des Koronarkalks, ein Maß für die gesamten koronarsklerotischen Prozesse ableiten [37, 52].

Der bildgebende Nachweis von Koronarkalk dient nicht alleinig der Diagnose einer KHK [53], sondern kann ebenfalls als Prognosefaktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse herangezogen werden [54-58].

Basierend auf diesen Daten ist allem Anschein nach der prädiktive Wert des Kalkscores bezüglich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse den konventionellen Risikoabschätzungen mit Hilfe der üblichen Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Rauchen, arterielle Hypertonie, etc.) und bekannten Scoring-Verfahren (wie z.B. Framingham Score) überlegen [59-61].

Schlussendlich kann festgehalten werden, dass die Detektion von Koronarkalk bei asymptomatischen Patienten mit entsprechendem Risikoprofil für eine KHK einen wichtigen

Screening-Parameter darstellt und dass bei Ausschluss einer Koronarverkalkung eine stenosierende Kardiomyopathie weitestgehend unwahrscheinlich ist [39, 56].

2.2.2 Perikardiales Fett als Surrogatparameter für eine KHK

In den vergangenen Jahren konnte gezeigt bzw. nachgewiesen werden, dass das viszerale Fett (unter anderem das epikardiale und perikardiale Fett) gewisse Effekte in Bezug auf die Atherogenese ausübt und somit das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen kann [62].

Viele Studien, die sich mit der Rolle von perikardialem Fett beschäftigen, benutzen unterschiedliche Definitionen für die jeweiligen Fettschichten. Häufig wird die Unterteilung in epikardiales und perikardiales Fett vorgenommen oder bei Unklarheit bzw. Schwierigkeiten der genauen Abgrenzung zusammenfassend auf den Begriff parakardiales Fett ausgewichen [63].

Wei Shen et al. 2003 [64] hoben in ihrer Arbeit hervor, dass es mit den aktuellen Möglichkeiten und den wachsenden Erkenntnissen über die verschiedenen Fettareale nicht möglich ist, eine allgemeingültige Klassifikation zu erstellen.

Deshalb entschlossen Sie sich das intrathorakale Fett in intraperikardiales und extraperikardiales Fett einzuteilen, was laut der Arbeit von Sicari et al. 2011 dem epikardialen und perikardialen Fett entsprechen würde. Da es innerhalb verschiedener Untersuchungsmethoden, besonders bei schlanken Patienten, zu Schwierigkeiten und Unstimmigkeiten bei der Abgrenzung des Perikards kommen kann, wurde das Fett innerhalb und außerhalb des Perikards von Ding et al. [65] unter dem Begriff perikardiales Fett zusammengefasst.

Es ist davon auszugehen, dass das epikardiale Fett aufgrund seiner anatomischen Nähe zu den Koronargefäßen und der potentiellen Ausschüttung von pathogenen Stoffen, wie z.B. Adiponektin, Resisitin und weiteren Entzündungsmediatoren, das kardiometabolische Risiko stark erhöht [13, 66-69].

Auch konnte nachgewiesen werden, dass periarterielles Fett, unter anderem an Herzkranzgefäßen, toxische Einflüsse ausübt, indem die durch das Gewebe freigesetzten Adipokine zu atherosklerotischen Veränderungen oder auch Koronarsklerose führen können [70]. Durch schlechte Ernährungsgewohnheiten kann es zur Zunahme des Fettdepots kommen, was sich in Form von negativen Folgen, wie Mikroangiopathien, Entzündungen oder anderen Pathologien, niederschlägt [70]. Dabei korreliert der Anteil an pro-inflammatorischen Zytokinen und Makrophagen positiv mit der Expansion des epikardialen Fettdepots [71]. Allerdings bestand im Vergleich von Patienten mit und ohne kardiometabolischen Vorerkrankungen kein signifikanter Unterschied im subkutanen Fettdepot, was die Expression zytokiner Stoffe oder Makrophagen angeht.

Greif et al. [16] untersuchten in ihrer Arbeit die pathogenetische Rolle des perikardialen Fetts und dessen anatomische Nähe zu den Herzkranzgefäßen in Bezug auf die koronare Atherosklerose. Mittels Dual-Source-CT-Untersuchung wurde das perikardiale Fettdepot sowie die aktuelle koronare Plaquebelastung bei einem Patientenkollektiv mit intermediärem Risiko für eine koronare Herzerkrankung, ermittelt. Dabei zeigten sich bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie) erheblich höhere Mengen an perikardalem Fett, verglichen mit Patienten ohne entsprechende Risikofaktoren (siehe unten Abbildung 3). Zudem konnte ein Anstieg des perikardialen Fettdepots in Verbindung mit einem höheren Ausmaß an atherosklerotischen Veränderungen beobachtet werden. Die Möglichkeit mittels nicht-invasiver kardialer CT-Untersuchung, bei einem Patientenkollektiv mit koronaren atherosklerotischen Veränderungen, ein signifikant höheres perikardiales Fettvolumen nachzuweisen, lässt Greif et al. [16] zu dem Schluss kommen, dass das perikardiale Fett in Zukunft als spezifischer Marker für eine koronare Atherosklerose genutzt werden könnte.

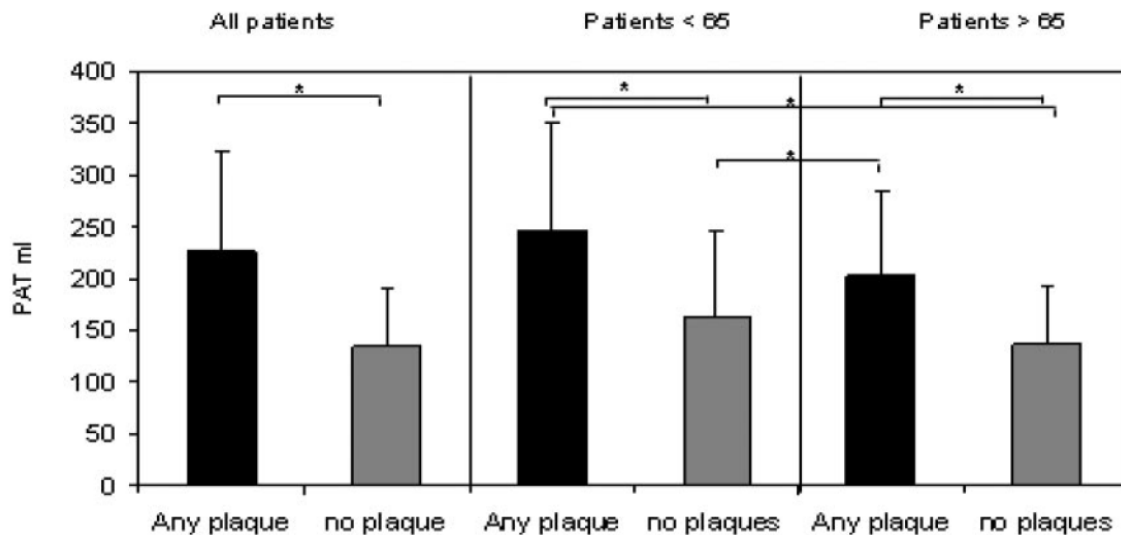


Abbildung 3: Assoziation von perikardialem Fettvolumen und dem Vorhandensein von artherosklerotischen Plaques (modifiziert nach Greif et al., ATVB 2009 [16]; PAT: perikardiales Fettvolumen)

Basierend auf diesen Daten, scheint perikardiales Fett potentiell als guter Marker zur Identifikation von Atherosklerose und den damit verbundenen kardiovaskulären Ereignissen zu fungieren. Dies wiederum wirft die Frage auf, inwieweit uns die Quantifizierung (z.B. mittels CT) dieses Fettdepots auch Möglichkeiten für neue Therapieansätze bzw. für eine effektive Prävention liefern kann.

2.3 Rolle der Menopause und des Östrogenhaushalts bei KHK

2.3.1 Spezielle Aspekte des KHK-Risikos bei postmenopausalen Frauen und potentielle Rolle der Hormonersatztherapie in der KHK-Prävention

Immer wieder stehen Diskussionen um Hormonersatztherapien (HET) bei postmenopausalen Frauen und ihre schützenden Wirkungen in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse im Vordergrund [72, 73].

Dies basiert primär auf der Tatsache, dass sich das kardiovaskuläre Risiko vor und nach der Menopause bei Frauen drastisch verändert. Prämenopausal liegt die Zahl an neuerkrankten KHK-Patientinnen bei ca. einem Fünftel, verglichen mit der männlichen Population [19].

Während postmenopausal beim weiblichen Geschlecht ein signifikanter Anstieg der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit erkennbar ist, wird jedoch erst nach einer Latenzperiode von etwa 10 bis 15 Jahren das männliche Niveau erreicht [20, 21, 74].

Schon im Alter von 65 Jahren erkranken ca. ein Drittel der Frauen an einer KHK [22].

Dieses prämenopausale Phänomen der geringeren Anzahl an Herzkranzgefäßerkrankungen bei Frauen beruht bisher auf der Annahme einer protektiven Wirkung des Östrogens. Die Östrogene binden dabei an entsprechende in der Gefäßwand lokalisierte Rezeptoren, die durch modulierende Effekte plättchenhemmende, vasoaktive sowie antioxidative Wirkungen entfalten. Die dadurch entstehende Vasodilation und Hemmung des Gefäßmuskelwachstums senken somit das Risiko atherosklerotischer Gefäßveränderungen [75, 76].

In Hinblick auf den Lipoproteinstoffwechsel sind ebenfalls positive Einflüsse der Östrogene bekannt, was sich allerdings in der Menopause durch den entsprechend sinkenden Östrogenspiegel in Form einer 5-10% Erhöhung des Gesamtcholesterins bemerkbar macht. Diese Erhöhung beruht hauptsächlich auf einer Verringerung der LDL-Rezeptoren in der Leber, bedingt durch den niedrigeren Östrogenspiegel, was zu einem erhöhten LDL-Serumspiegel führt und somit die Entwicklung von Arteriosklerose begünstigt [77].

Durch entsprechende Hormonsubstitutionen kann die Anzahl an spezifischen LDL-Rezeptoren gesteigert werden und folglich der LDL-Cholesterinspiegel im Serum gesenkt werden.

Daneben ist bekannt, dass es in der Menopause ebenfalls zu einem Anstieg des Lipoprotein (a) kommt [78], was wiederum die Erhöhung des LDL-Cholesterins begünstigen kann [79].

Einige Arbeiten konnten zeigen, dass es unter einer postmenopausalen Hormonersatztherapie zu einer erheblichen Senkung der Konzentration von etwa 25% bis zu 50% des vorher erwähnten Lipoprotein (a) kommt [80, 81].

In der Menopause kommt es zu einem Abfall des schützenden HDL-Cholesterins [82], was allerdings mittels postmenopausaler HET über eine Steigerung der Triglyzeridlipase kompensiert werden kann und so der Spiegel an HDL-Cholesterin wieder angehoben wird [83].

Die Hormonersatztherapie kann eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels von bis zu 20% sowie eine Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels von bis zu 30% bewirken [84, 85].

Schlussendlich konnte in vielen Arbeiten gezeigt werden, dass mittels kombinierter HET die Möglichkeit besteht, dass Gesamtcholesterin sowie das Lipoprotein (a) bedeutend zu senken und gleichzeitig das protektive HDL-Cholesterin zu steigern, was insgesamt zu einem niedrigeren Risiko für atherosklerotischen Veränderungen führt [86, 87].

Die Diskussionen in Bezug auf die schützenden Wirkungen der Östrogene in Hinblick auf die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung werden zusätzlich durch die Tatsache untermauert, dass bei jungen Frauen mit Zustand nach doppelseitiger Ovariectomie ein erhöhtes kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko beobachtet werden kann [88].

Von diesen Schutzwirkungen ausgehend, konnten einige Studien aufzeigen, dass Therapien mit Östrogenen mit einer signifikanten Risikoreduktion bezüglich koronarer Herzerkrankungen bei postmenopausalen Frauen einhergehen [89, 90].

Allerdings ging aus einer weiteren Arbeit, dem Coronary Drug Project, hervor, dass bei Männern mit Zustand nach Myokardinfarkt applizierte Östrogene (mit dem Ziel der Cholesterinsenkung) zu einer deutlichen Zunahme an erneuten Infarkten führten, weshalb die Studie auch vorzeitig beendet werden musste [91].

In der PEPI-Studie wurden vier unterschiedliche Hormonkombinationstherapien bei postmenopausalen Frauen in Bezug auf KHK-Risikofaktoren untersucht. Dabei wurde die Wirkung eines Placebos mit konjugiertem Östrogen (0,625 mg/d) alleine, dann konjugiertes Östrogen (0,625 mg/d) plus Medroxyprogesteronacetat (MPA) (10mg/d über 12 Tage / Monat), konjugiertes Östrogen (0,625 mg/d) plus Medroxyprogesteronacetat (MPA) (2,5 mg/d) und konjugiertem Östrogen (0,625 mg/d) plus mikronisiertem Progesteron (200 mg/d für 12 Tage/ Monat) untersucht. Alle vier Hormonkombinationen konnten LDL-Cholesterin sowie Fibrinogenspiegel senken und die Triglyceride erhöhen, ohne bedeutende Auswirkungen auf arteriellen Blutdruck oder Insulinaktivität zu haben. Allerdings konnte ein signifikanter Unterschied im Anstieg des HDL-Cholesterins bei Gabe des zyklisch mikronisierten Progesterons, im Vergleich zu anderen Hormontherapieregimen, nachgewiesen werden [84].

Da Östrogene nicht nur vorteilhafte Effekte haben können, wurden auch Probleme bezüglich eines möglicherweise erhöhten Thromboserisikos eingängig diskutiert. Dabei wurden erhöhte Thromboserisiken mit hochdosierten Östrogeneinnahmen, z.B. durch Kontrazeptivaeinnahme, bei Frauen mit bekannter KHK assoziiert [92].

Des Weiteren wird eine gründliche Nutzen-Risiko-Analyse bezüglich des Mamma- und Endometrium-Karzinomrisikos unter Hormonersatztherapie diskutiert, da bei einer Monotherapie mit Östrogen sowie bei einer Kombinationstherapie mit Progesteron über einen gewissen Zeitraum, das Risiko für eine Neoplasie im gynäkologischen Bereich signifikant ansteigt [93].

Basierend auf einer größeren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK und einer höheren Inzidenz der KHK per se (im Vgl. zu gynäkologischen Neoplasien), stellte man die Hypothese auf, dass Östrogene wahrscheinlich das Überleben verbessern und nicht verkürzen. Trotz allem wird empfohlen, eine individuelle und patientenbezogene Therapieeinstellung durchzuführen, da sich die Empfehlungen für Risikopatienten bezüglich Brustkrebs und Patienten mit geringfügigem kardialen Risiko entgegengesetzt verhalten [94-96].

Insgesamt bleibt damit festzuhalten, dass die Sexualsteroidhormontherapie grundsätzlich nicht für alle postmenopausalen Frauen sinnvoll erscheint, sondern es einer gründlichen Analyse der vorhandenen Risikoparameter des einzelnen Patienten im Vorfeld bedarf [97].

Schlussendlich erscheint die Hormonersatztherapie eine gute Option, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und die damit verbundene Mortalität zu senken, was jedoch nicht immer gleichbedeutend für die Entwicklung der Gesamt-Mortalität ist [98].

Im Gegensatz zu diesen Daten mit Hinweisen für eine postmenopausale Erhöhung des KHK-Risikos sowie einer präventiven Rolle der HET, konnte eine Studie von Becker et al. jedoch keinen signifikanten Unterschied in Koronarkalklast von postmenopausalen Patientinnen mit vs. ohne Hormonersatztherapie feststellen (siehe Abbildung 4) [99]. Diese Arbeit wies jedoch die Limitation einer nur sehr kurzen Nachbeobachtungsdauer nach Einsetzen der Menopause auf.

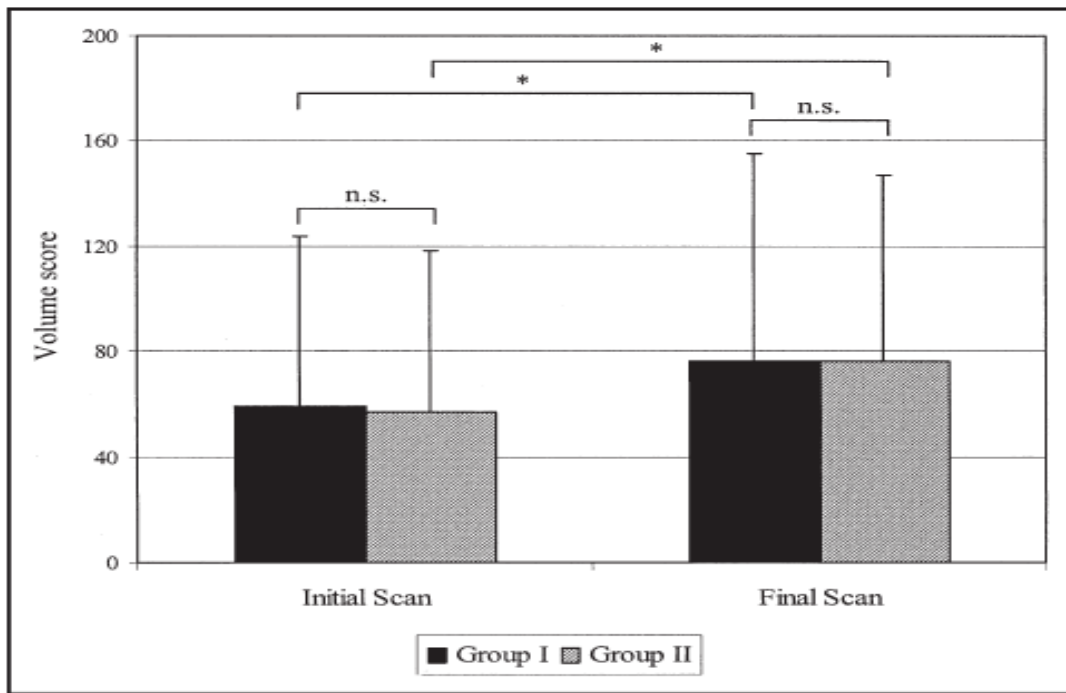


Abbildung 4: Verteilung von Koronarkalk bei postmenopausalen Frauen **mit** (Gruppe I) und **ohne** Hormonersatztherapie (Gruppe II), (modifiziert nach Becker et al., AJC 2007 [99]; Volume score: Koronarkalklast)

2.3.2 Allgemeine Definition und physiologische Grundlagen der Menopause

Die Menopause ist per Definition der Zeitpunkt der letzten vom Ovar getriggerten Menstruation, was somit eine reine retrospektive Festlegung nach 12 Monaten Amenorrhö bedingt [100, 101].

Zudem unterscheidet man eine prämenopausale Phase mit 1-2 Jahren vor der Menopause und die Perimenopause, die sich in den Zeitraum unmittelbar vor und ein Jahr nach der Menopause gliedert. Als postmenopausale Phase wird der Zeitraum nach der Menopause beschrieben [101].

Da es bereits in der Prämenopause zu einem Absinken der Sexualsteroidproduktion kommt, werden in dieser Phase schon frühzeitig Zyklusunregelmäßigkeiten beobachtet. Zu einem endgültigen Sistieren der ovariellen Funktion kommt es beim Großteil der Frauen ab dem 45.-50. Lebensjahr [102].

Zu Beginn der perimenopausalen Phase kommt es zu einem leichten Anstieg des follikelstimulierenden Hormons (FSH), fünf Jahre vor der Menopause ist dann ein signifikanter Anstieg von FSH und des luteinisierenden Hormons (LH) zu beobachten. Ein Ende des Anstiegs wird durch einen LH-Peak nach einem Jahr und einem FSH-Peak nach 2-3 Jahren erkennbar. Beim LH kann danach ein kontinuierlicher Rückgang über acht Jahre beobachtet werden, anders verhält es sich beim FSH, das erst sehr spät und in einem geringeren Rahmen abfällt [103].

Postmenopausal zeigt sich eine stark verminderte Sekretionsrate (ca. 80%) des Östradiols [104]. Der postmenopausale Östradiolwert (< 70 pmol/l) resultiert dabei hauptsächlich aus der Konversion von Östron aus Androgenen zu Östradiol [105].

Aus dem niedrigen Östrogenspiegel resultiert eine fehlende negative Rückkopplung auf Hypophyse und Hypothalamus, wodurch es zu einer vermehrten Produktion von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) und daraus folgend LH und FSH kommt. Danach kann ein Anstieg der Konzentration von Gonadotropin sowie ein charakteristisches pulsatile Sekretionsmuster mit erhöhtem Basalwert und hoher Amplitude beobachtet werden [106].

Der Anfang der LH-Phase sowie die erhöhte Hypothalamusaktivität gehen mit typischen Symptomen wie z.B. Hitzewallungen einher.

Prämenopause

In der Prämenopause kann eine Verminderung von funktionsfähigen Follikeln innerhalb der Ovarien beobachtet werden. Dieses wird auf eine verringerte Inhibinproduktion der folliculären Granulosazellen zurückgeführt. Der dadurch einhergehende Verlust des negativen Feedback-Mechanismus ist vermutlich ursächlich für die leicht gesteigerte FSH-Produktion der Hypophyse. Hierdurch resultiert wiederum eine gesteigerte Östrogenproduktion und somit ein Östrogenüberschuss, der sich klinisch in einer Endometriumhyperplasie sowie stärkeren Blutungen widerspiegelt [107].

Postmenopause

Zeitnah nach Beginn der Menopause ist kein Nachweis von Follikeln mehr möglich, was mitunter den erheblichen Anstieg von FSH (bis auf das 20-fache) sowie LH (bis auf das 3 - fache) erklärt, bedingt durch den fehlenden negativen Inhibin-Feedback-Mechanismus. Aufgrund der fehlenden Follikel kommt es dann zu einem Sistieren der ovariellen Produktion von Östrogenen und zu einer Hauptproduktion von Androgenen. Allerdings zeigt sich nach einigen Jahren ebenfalls ein Sistieren der Produktion von Androgenen, ausgelöst durch den Abfall des Gonadotropins [107].

Im höheren Lebensalter können trotz der fehlenden Östrogenproduktion in den Ovarien Serumspiegel von ca. 10-20 pg/ml Östrogen gemessen werden. Ursächlich hierfür ist das in den Stromazellen des Fettgewebes lokalisierte Enzym Aromatase, das zu einer Umwandlung von Androgenen in Östrogene führt [107].

Folgen dieses Östrogenmangels sind typische klinische Symptome des Klimakteriums, wie z.B. Hitzewallungen und damit verbundenen Schweißausbrüche sowie Schlafstörungen.

Die pathophysiologischen Mechanismen sind noch nicht vollständig geklärt, allerdings geht man von einer neuroendokrinen Wirkung in Zusammenhang mit körpereigenen Opioiden aus [107].

2.4 Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit soll eine quantitative Bestimmung des perikardialen Fetts und der Koronarkalklast in einem Kollektiv von postmenopausalen Frauen mittels Dual-Source-CT untersucht werden und folgende Fragestellung beantworten:

Unterscheiden sich das perikardiale Fett und die Koronarkalklast in postmenopausalen Frauen mit oder ohne HET (direkt nach Initiierung der HET) und inwieweit hat eine HET Einfluss auf die Progression dieser KHK-Surrogatparameter über die Zeit?

3. Methoden

3.1 Allgemeine Methodik und Studiendesign

Der protektive Effekt der postmenopausalen Hormonersatztherapie auf die koronare Atherosklerose wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert. Nachdem sich nun ein neuer KHK-Surrogatparameter, das sog. "perikardiale Fett", in der kardialen Bildgebung etabliert hat, untersuchten wir den Einfluss einer kombinierten Östrogen/Progesteron – Hormonersatztherapie auf das perikardiale Fettvolumen (*pericardial-adipose-tissue*), mit der Hypothese, dass das perikardiale Fett u.a. die atherosklerotische Belastung der Koronargefäße widerspiegelt und sensibel auf Veränderungen im Lipidstoffwechsel reagieren kann.

Darüber hinaus wurde das Ausmaß an koronaren Kalzifikationen zum Vergleich als zweiter atherosklerotischer Surrogatparameter bestimmt.

In unserer Arbeit quantifizierten wir das perikardiale Fettvolumen und den koronaren Kalk, bei n = 255 Frauen zu Beginn einer HET (im Rahmen der Menopause) vs. einer Alter und Geschlechts -angepassten Vergleichsgruppe von n = 255 postmenopausalen Frauen ohne HET, mittels Multislice-CT. Zur Quantifizierung bestimmten wir das perikardiale Fettvolumen in ml und errechneten den Volumenscore (und Agatston Score) für den Koronarkalk. Nach einer mittleren Zeitspanne von drei Jahren ermittelten wir die Progression des perikardialen Fetts und Koronarkalks mittels eines zweiten Scans, um die Veränderungen über die Zeit in beiden Gruppen zu ermitteln.

3.2 Spezielle Methodik

3.2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Gruppen von Patientinnen untersucht:

Gruppe I: n = 255 postmenopausale Patientinnen mit HET

Gruppe II: n = 255 postmenopausale Patientinnen ohne HET

Primär wurde ein bereits bekanntes Kollektiv von insgesamt 255 kardiovaskulär asymptomatischen Patientinnen, welche sich initial zur Koronarkalkbestimmung mittels Computertomographie zwischen März 2006 und August 2007 vorstellten und bei denen im Rahmen der Menopause eine HET durchgeführt wurde, retrospektiv analysiert. Das Durchschnittsalter der 255 ausgewählten Patientinnen betrug $57 \pm 5,1$ Jahre, mit einer postmenopausalen Zeitspanne von $4,8 \pm 2,5$ Jahre.

Als Vergleichsgruppe fungierte eine entsprechend Alter und kardiovaskulärem Risikoprofil angepasste Gruppe II von n = 255 postmenopausalen Frauen ohne HET, bei denen auch eine CT Untersuchung zur kardiovaskulären Risikostratifizierung durchgeführt wurde. Bei der Vergleichsgruppe wurde entsprechend mit der gleichen Methodik retrospektiv ebenfalls das perikardiale Fettvolumen als auch die Koronarkalklast berechnet.

Zum Untersuchungszeitpunkt hatte keiner dieser Patientinnen eine bekannte KHK oder feststellbare uterine Pathologien. Zudem bestand keine Vorgeschichte bezüglich Tumorerkrankungen bzw. speziell zum Mammakarzinom. Bei allen Patientinnen waren Blutplättchenzahl sowie Hämatokritwert im Normbereich.

Weitere Informationen hinsichtlich der Patientencharakteristika der beiden Gruppen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

	Gruppe I (mit HET)	Gruppe II (ohne HET)
n	255	255
Alter (Jahre)		
Patientinnen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren n (%)	71 (27.8%)	83 (32.5%)
Arteriller Hypertonus n (%)	143 (52.5%)	136 (53.3%)
Hyperlipidämie	108 (42.3%)	105 (41.2%)
Statin Therapie	66 (25.8%)	71 (27.8%)
LDL-Ausgangswert (mg/dl)	152 ± 102	147 ± 112
LDL-Wert Studienende (mg/dl)	148 ± 108	151 ± 109
HDL – Ausgangswert (mg/dl)	43 ± 31	49 ± 34
HDL Wert Studienende (mg/dl)	47 ± 32	53 ± 36
Diabetes mellitus (n)	61 (19%)	64 (22%)
HbA1c Fraktion (%)	8.5 ± 3.5	8.7 ± 3.7
Positive Familienanamnese für KHK	158 (58%)	143 (56%)
Raucher	71 (23.9%)	63 (24.7%)
Anzahl der Risikofaktoren/ Patient (n)	2.4	2.5
ATP III Risiko Score	13.0 ± 4.6	12.7 ± 5.8

Tabelle 1: Patientencharakteristika (alle Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben; HET: Hormonersatztherapie)

3.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Für alle Patienten evaluierten wir die relevanten kardiovaskulären Risikofaktoren:

- Alter
- Arterieller Hypertonus
- Hyperlipidämie
- Diabetes mellitus
- Positive Familienanamnese bezüglich KHK
- bestehender oder Ex- Nikotinabusus

Die Eruierung der kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgte mittels Anamnese und den uns zur Verfügung stehenden Behandlungsunterlagen. Zusätzlich bestimmten wir den arteriellen Blutdruck, LDL-, HDL-, Triglyzeride-Werte, Blutzuckerspiegel unter nüchternen Bedingungen. Diabetes wurde definiert ab einem Nüchtern-Blutzuckerwert $> 120\text{mg/dl}$ oder bei bestehender blutzuckersenkender/antidiabetischer Therapie. Für die Definition Hypercholesterinämie, wurde ein Nüchtern-Cholesterinwert $> 200\text{mg/dl}$ oder eine bestehende lipidsenkende Therapie festgelegt. Von einem arteriellen Hypertonus, wird ab einem systolischen Wert $> 140\text{mmHg}$ oder einem diastolischen Wert $> 90\text{mmHg}$ gesprochen.

3.2.3 Serum-Marker

Die Blutproben wurden bis zur Analyse bei einer Temperatur von -70°C aufbewahrt. Die Plasmaspiegel von LDL-Cholesterin (LDL-C), HDL-Cholesterin (HDL-C) und den Triglyzeriden wurden mit herkömmlichen enzymatischen Verfahren bestimmt. Die Bestimmung der Werte für das *high-sensitivity* C-reaktive-Protein (hsCRP), erfolgte über die Abteilung „Klinische Chemie“ (Campus Grosshadern, Universität München).

3.2.4 Auswertung für Koronarkalk-Bestimmung

Bei alleiniger Betrachtung der Prävalenz von koronaren Kalkablagerungen würde es insbesondere bei einem jungen asymptomatischen Patientenkollektiv, zu einer Überbewertung des zukünftigen kardiovaskulären Risikos kommen [108].

Aufgrund dessen wurde die Risikoabschätzung für kardiovaskuläre Ereignisse mittels Quantifizierung des in Koronargefäßen abgelagerten Kalziums erprobt. Eine gängige und etablierte Möglichkeit der semiquantitativen Messung des koronaren Kalziumgehalts ist das Verfahren nach Agatston.

Die Darstellung der Koronarien erfolgt mittels MSCT-Untersuchung. Dabei werden verkalkte Bereiche in den Herzkranzgefäßen ab einem Wert von 130 Hounsfield-Einheiten (HE) detektiert und die Fläche der Verkalkungen mit einem Faktor zwischen 1 und 4 in Abhängigkeit der Dichte multipliziert (1 = 130-199 HU; 2 = 200-299 HU; 3 = 300-399; 4 = \geq 400) (siehe Abbildung 5) [109].

Score nach Agatston = \sum (Fläche x n):

Fläche [mm²] > 4 Pixel = 1 mm²

n = 1 für HU 130 – 199

n = 2 für HU 200 – 299

n = 3 für HU 300 – 399

n = 4 für HU \geq 400

Abbildung 5: Score nach Agatston

Aus dem ermittelten Ergebnis dieser Multiplikation ergibt sich dann der jeweilige Kalk Score nach Agatston, der sich im Rahmen von 0 bis 5000 bewegen kann.

Ab einem Scorewert >400 kann von signifikanten Stenosen der Koronargefäße und ein damit verbundenes erhöhtes Risiko einer KHK bzw. kardiovaskulärer Ereignisse ausgegangen werden [110].

Neben dem Agatston-Verfahren ist die Ermittlung des sog. Volumenscores ebenfalls von Bedeutung, da bei der Berechnung des Agatston-Scores, bedingt durch die Variablen von Fläche und Dicke der jeweiligen koronaren Verkalkung, eine Abhängigkeit bezüglich der Schichtdicke besteht. Diese während der Untersuchung resultierende Abhängigkeit kann durch die entsprechende Berechnung des Volumenscores umgangen werden. Dabei erfolgt die Bestimmung des Koronarplaque-Volumens mittels isotropischer Interpolation, womit eine Unabhängigkeit der Schichtdicke erreicht wird [111-113]. Aus diesem Grund findet der Volumenscore bevorzugt Verwendung bei Arbeiten mit dem MS-CT und Untersuchungen im Zeitverlauf.

Mit Hilfe speziell entwickelter Software ist es möglich, das Volumen des koronaren Plaques zwischen zwei Bildpunkten zu unterteilen und dann mittels mathematischen Prinzips der Interpolation die Dichte des jeweiligen Abschnitts zu bestimmen. Durch mehrere Berechnungen in allen Ebenen erhält man dann einen genauen Kalziumvolumenscorewert (in mm^3).

Mehrere Studien konnten belegen, dass die Reproduzierbarkeit des Volumenscores dem des Agatstonscores überlegen erscheint [114, 115].

3.2.5 Auswertungsprotokoll für peri- und epikardiales Fett:

Die quantitative Bestimmung des perikardialen Fettvolumens wurde mit Hilfe eines dual-source Mehrzeilen-CTs durchgeführt. Das Volumen des perikardialen Fettdepots wurde mittels einer Volumenanalyse-Software (Siemens, Leonardo) in der Einheit cm^3 bestimmt.

Wir definierten perikardiales Fett als die Summe von epikardialem Fett und parakardialem Fett. Epikardiales Fett wurde als gesamtes Fettdepot, das im Perikard lokalisiert ist, definiert. Parakardiales Fett wurde definiert als das Fett, welches sich an der Außenseite des parietalen Perikards befindet.

Die obere anatomische Grenze (*upper-point-of-cut*) für unsere axial akquirierten Schichten im CT war die Bifurkationsabzweigung der Pulmonalarterie. Die kaudale anatomische Grenze bei der Volumenbestimmung wurde durch das intra-abdominelle Fett gebildet. Die vordere Abgrenzung definiert sich durch die Thoraxwand und die hintere Abgrenzung erstreckt sich bis zum Ösophagus und zur Aorta descendens.

Die sogenannte „*region-of-interest*“ (ROI) war limitiert auf das Herz sowie das umliegende Fettgewebe und wurde in den axialen Schichten des CTs manuell evaluiert. Der Untersucher hatte zeitgleich Zugang zur CT-Darstellung der Koronararterien.

Nach einer entsprechend der vorgegebenen Grenzen durchgeführte Segmentierung des Herzens und des umliegenden Fettgewebes, wurde eine Schwellenwerteinheit von -250 bis -30 HE festgelegt, um die sogenannten Fettgewebsvoxel „*adipose-tissue-(fat-)-containing-voxels*“ zu isolieren. Die Fettgewebsvoxel wurden anschließend summiert, um das kardiale Fettgewebsvolumen zu determinieren. Eine exemplarische Darstellung dieser Auswertung anhand der CT Bildern ist unten in Abbildung 6 illustriert.

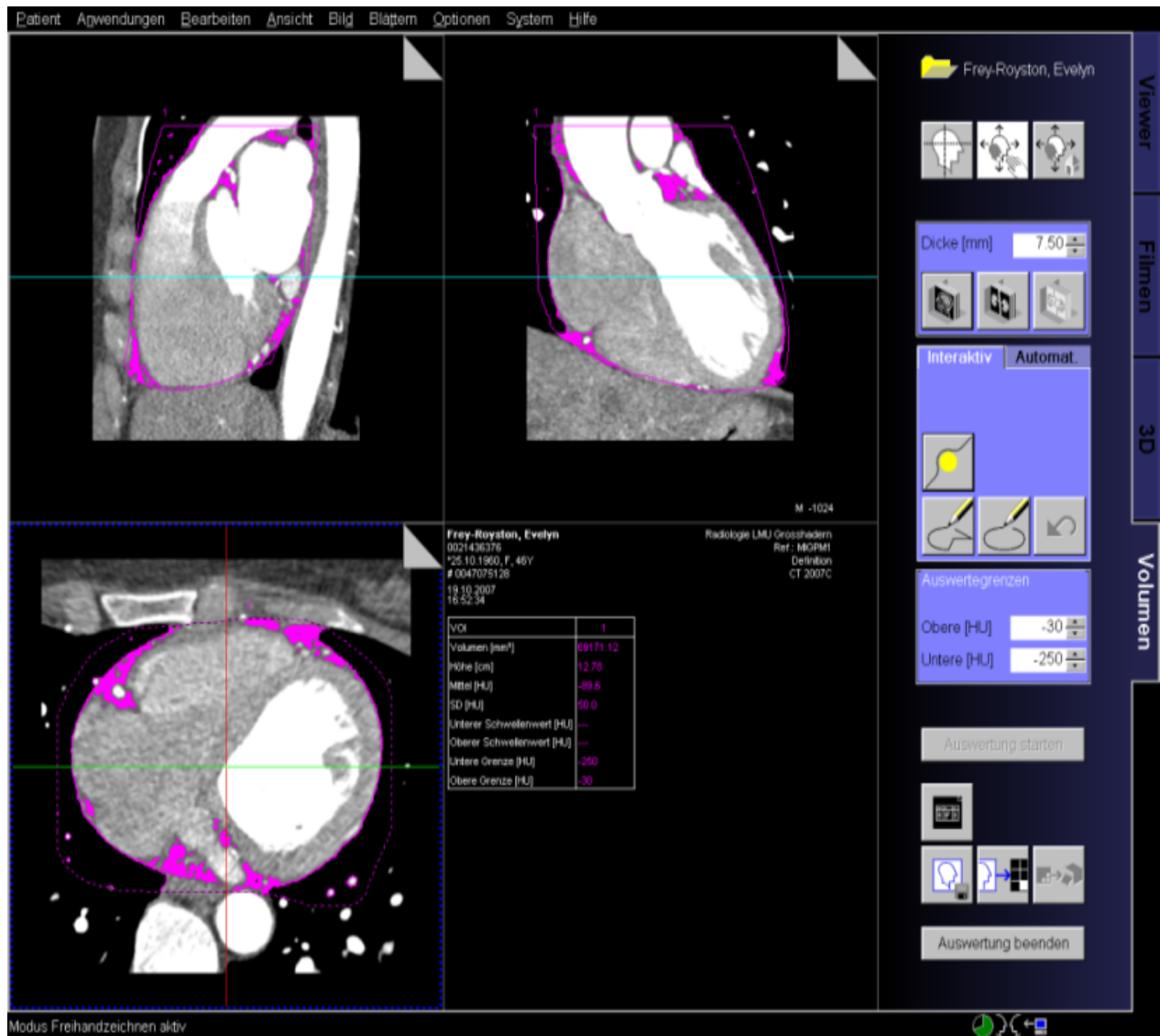


Abbildung 6: Bestimmung des perikardialen Fetts anhand der CT Diagnostik

3.2.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der SPSS-Software (Version 10.0, SPSS (Statistical Package of Social Sciences) Inc. Chicago, Illinois) durchgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt mittels Mittelwert \pm Standardabweichung. Zur Ermittlung der Signifikanz wurden ein ungepaarter t-Test für unverbundene Stichproben und die Varianzanalyse benutzt (eine Normalverteilung vorausgesetzt). Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Durch die breite Spanne an Ergebnissen bei der Bestimmung des Agatston-Scores wurde eine statistische Auswertung mittels logarithmisch umgewandelten Werten ($\ln(1 + \text{Score})$) vorgenommen. Um die Ergebnisse der unterschiedlichen Gruppen darstellen und vergleichen zu können, wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben herangezogen. Bei diesem Test geht man ebenfalls von einer Signifikanz bei einem p-Wert $< 0,05$ aus.

Für nominalskalierte (kategorische) Variablen wurde ein Chi-Quadrat bzw. ein Fisher-Exact-Test benutzt. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test konnte eine signifikante Unterscheidung von zwei Merkmalen überprüft werden. Ab einem p-Wert $< 0,05$ wurde von signifikanten Unterschieden ausgegangen.

Bei multiplen Gruppenvergleichen wurde mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur die Alphafehler-Kumulierung, bedingt durch die verschiedenen Testverfahren, neutralisiert. Nach der Korrektur wurde ein entsprechend korrigiertes Signifikanzniveau von $p < 0,05$ herangezogen.

4. Ergebnisse

4.1 Vergleich Koronarkalklast und perikardiales Fettvolumen

4.1.1 Vergleich Koronarkalklast und perikardiales Fettvolumen bei postmenopausalen Frauen mit und ohne HET am Gesamtkollektiv

Zu Studienbeginn zeigten sich in beiden Gruppen des Patientenkollektivs (Gruppe I: postmenopausale Frauen mit HET vs. Gruppe II: postmenopausalen Frauen ohne HET) keine signifikanten Unterschiede bezüglich des perikardialen Fettvolumens (125 ± 51 ml vs. 139 ± 43 ml, n.s.), dem Ausmaß an atherosklerotischen Kalzifikationen (Volume Score) (64 ± 91 vs. 58 ± 82 , n.s.) sowie dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren (2,4 vs. 2,5; n.s.). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 7 illustriert.

Bei 53 Frauen der Gruppe I und 50 Frauen der Gruppe II konnten koronare Kalzifikationen in der initialen Diagnostik ausgeschlossen werden, es bestand damit kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

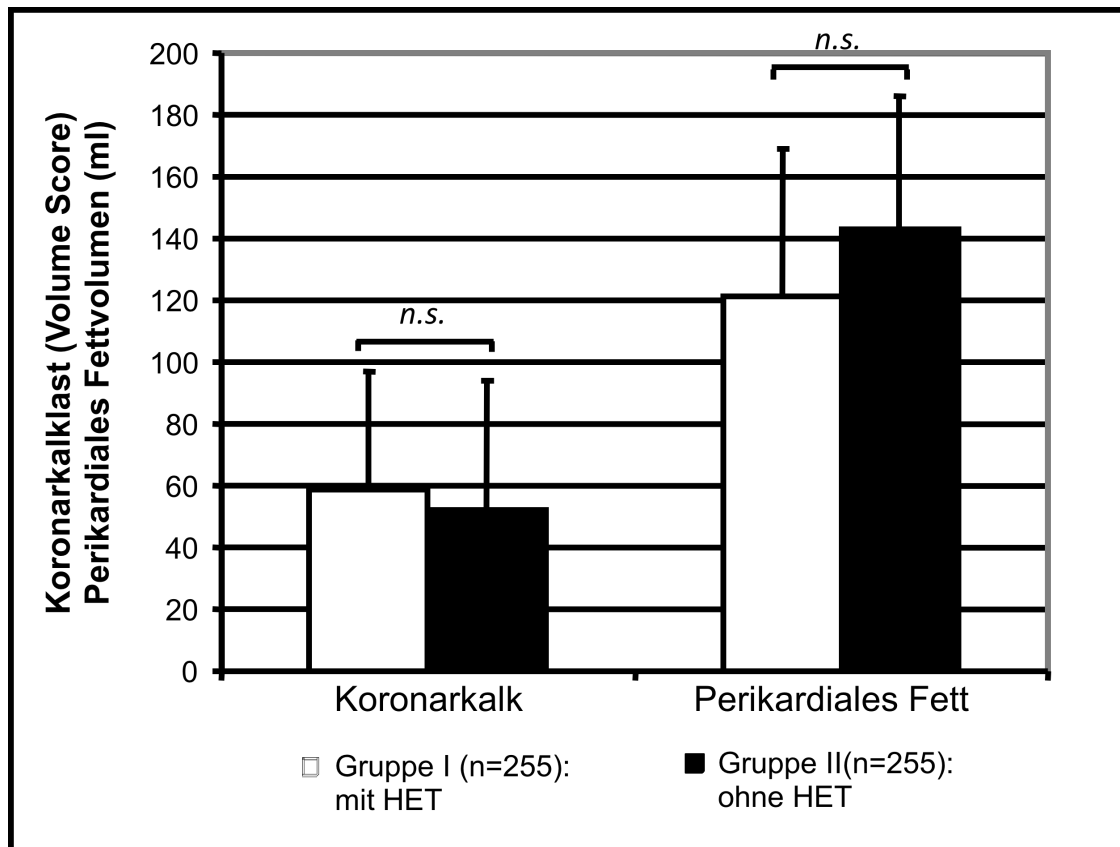


Abbildung 7: Vergleich Ausgangswerte Koronarkalk und perikardiales Fett in postmenopausalen Frauen **mit** Hormonersatztherapie (Gruppe I) und **ohne** Hormonersatztherapie (Gruppe II).

4.1.2 Altersspezifische Subgruppenanalyse – Vergleich Koronarkalklast und perikardiales Fettvolumen zu Studienbeginn bei postmenopausalen Frauen mit und ohne HET

Initial zeigte sich in beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg des Koronarkalks innerhalb der Altersgruppen, auch für perikardiales Fett wurde in beiden Gruppen ein Anstieg mit dem Alter beobachtet. Es konnte jedoch kein Unterschied in den Gruppen mit HET vs. ohne HET detektiert werden.

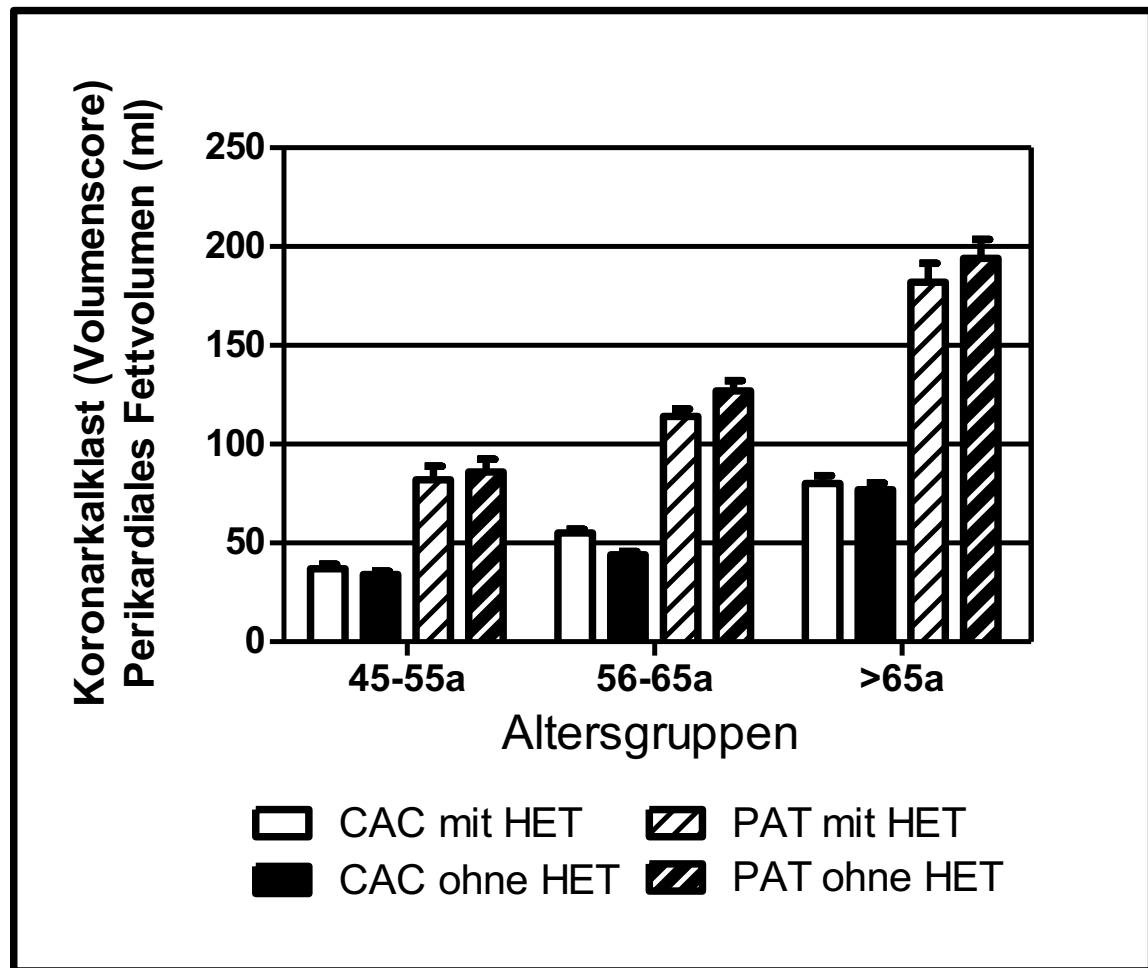


Abbildung 8: Altersspezifischer Vergleich (Altersgruppen: 45-55a, 56-65a, >65a) der Koronarkalklast (CAC) und perikardiales Fettvolumens (PAT) in postmenopausalen Frauen **mit** Hormonersatztherapie (HET) (Gruppe I) und **ohne** Hormonersatztherapie (Gruppe II). Innerhalb der Altersgruppen ist der Unterschied der Koronarkalklast bzw. des perikardialen Fettvolumens Gruppe I vs. Gruppe II nicht signifikant (n.s.).

4.1.3 Risikofaktor-basierte Subgruppenanalyse – Vergleich Koronarkalklast und perikardiales Fettvolumen zu Studienbeginn bei postmenopausalen Frauen mit und ohne HET

Bei einer Analyse der koronaren Verkalkung und des perikardialen Fetts in Abhängigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigten sich die niedrigen Scores bei Patientinnen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, während Patientinnen mit arterieller Hypertonie und

Raucherinnen signifikant höhere Scores aufwiesen. Die quantitativ höchsten Werte wurden bei Patientinnen mit Hyperlipidämie und Diabetes mellitus beobachtet. Diese Abhängigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren wurde bei Patientinnen mit und ohne HET beobachtet, ohne signifikante Unterschiede zwischen diesen Gruppen.

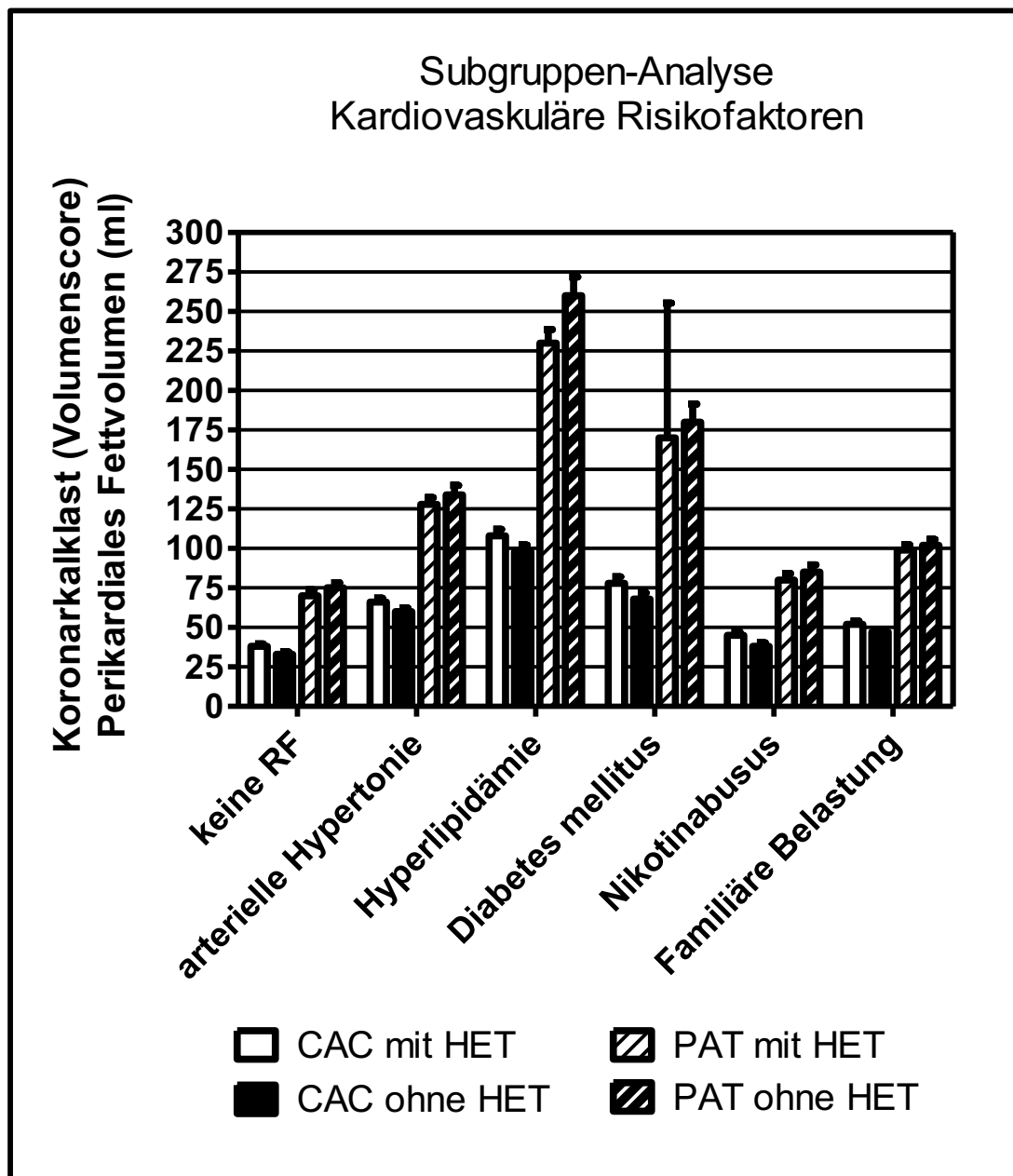


Abbildung 9: Risikofaktorenbasierter Vergleich der Koronarkalklast (CAC) und perikardiales Fettvolumens (PAT) in postmenopausalen Frauen **mit** Hormonersatztherapie (HET) (Gruppe I) und **ohne** Hormonersatztherapie (Gruppe II). In Bezug auf die

verschiedenen Risikofaktoren, ist der Unterschied Gruppe I vs. Gruppe II, weder bezüglich der Koronarkalklast noch des perikardialen Fettes als signifikant anzusehen (n.s.).

4.2 Vergleich der Progression der Koronarkalklast und der perikardialen Verfettung

4.2.1 Vergleich der Progression der Koronarkalklast und der perikardialen Verfettung über die Zeit bei postmenopausalen Frauen mit und ohne HET am Gesamtkollektiv

Nach einer Zeitspanne von $34,7 \pm 5,5$ Monaten konnten wir in beiden Gruppen keine erheblichen Unterschiede in Bezug auf die Progression der koronaren Kalzifikationen festgestellt werden (23 ± 23 vs. 26 ± 28 , n.s.). Im Gegensatz dazu, konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der absoluten Progression (Volumenzuwachs post Ausgangswert) des perikardialen Fettvolumens nachgewiesen werden. Unsere Analyse ergab eine quantitativ signifikant höhere Zunahme bei den Patienten der Gruppe II ohne HET, im Vergleich zu Gruppe I mit HET (77 ± 36 ml vs. 43 ± 22 ml, $p < 0,01$). Diese Ergebnisse sind nochmals in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

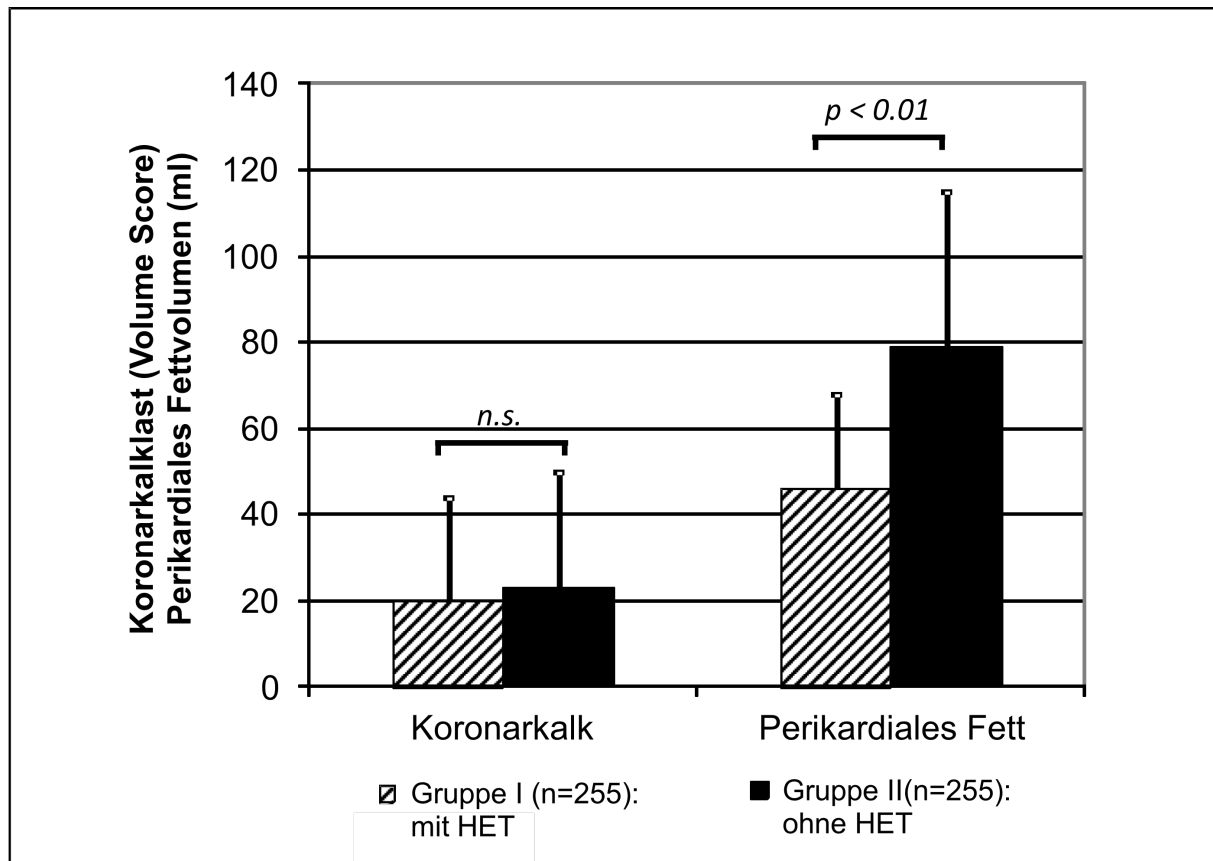


Abbildung 10: Vergleich der absoluten Zunahme (Progression) der Koronarkalklast und des perikardialen Fettvolumens über die Zeit (Beobachtungszeitraum $35,7 \pm 5,7$ Monate seit Ausgangsuntersuchung) in postmenopausalen Frauen **mit** HET (Gruppe I) und **ohne** HET (Gruppe II). Signifikante Zunahme des perikardialen Fettvolumens in Gruppe II (ohne HET) ($p < 0,01$) bei unveränderter Koronarkalklast.

Zusammenfassend zeigte sich im Zeitverlauf eine verlangsamte Progression der perikardialen Verfettung bei postmenopausalen Frauen unter kombinierter Östrogen-/Progesterontherapie im Vergleich zu einer entsprechenden Gruppe an Frauen ohne HET, während die Zunahme der Koronarkalklast nicht signifikant unterschiedlich war, unabhängig von der Durchführung einer HET.

4.2.2 Altersspezifische Subgruppenanalyse - Vergleich der Progression der Koronarkalklast und der perikardialen Verfettung über die Zeit bei postmenopausalen Frauen mit und ohne HET am Gesamtkollektiv

Wie bei den Ausgangswerten zeigte sich auch im Zeitverlauf der Nachbeobachtung in der absoluten Progression von Koronarkalk und der perikardialen Verfettung eine gewisse Altersabhängigkeit. Bei den Patientinnen zwischen 45-55a konnte weder eine signifikante Veränderung innerhalb der absoluten Progression des Koronarkalks noch des perikardialen Fetts in Patientinnen mit und ohne HET gezeigt werden. Im Gegensatz dazu konnte in den beiden Altersgruppen 56-65a und >65a eine signifikant vermehrte absolute Progression des perikardialen Fettes bei Patientinnen ohne HET im Vergleich zu Patientinnen mit HET detektiert werden (Mittelwerte: 56-65a: + 80ml±33 vs. + 52±16ml, $p < 0,05$; >65a: + 105±43ml vs. + 60±31ml, $p < 0,05$), während die Progression der Koronarkalklast auch in diesen beiden Altersgruppen mit/ohne HET nicht unterschiedlich war (siehe Abbildung 11).

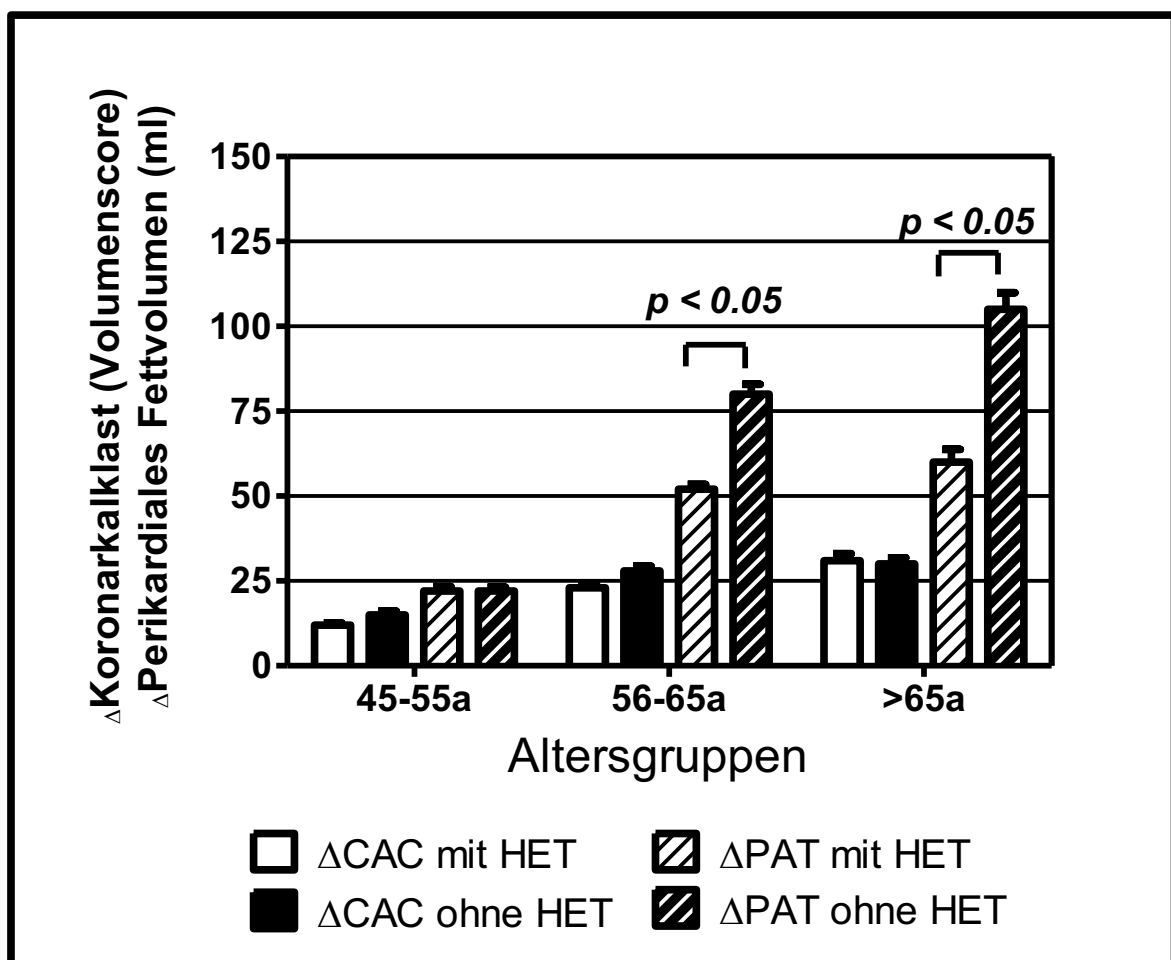


Abbildung 11: Altersspezifischer Vergleich (Altersgruppen: 45-55a; 56-65a; >65a) der absoluten Progression der Koronarkalklast (ΔCAC) und der perikardialen Verfettung (ΔPAT) über die Zeit (Beobachtungszeitraum $35,7 \pm 5,7$ Monate seit Ausgangsuntersuchung) in postmenopausalen Frauen **mit** Hormonersatztherapie (HET) (Gruppe I) und **ohne** Hormonersatztherapie (Gruppe II). In den Altersgruppen 56-65 Jahre und > 65 Jahre in Bezug auf das perikardiale Fett signifikante Unterschied mit erhöhter Progression (ΔPAT) in Patientinnen ohne HET vs. mit HET erkennbar ($p < 0.05$). Kein Unterschied in der absoluten Progression der Koronarkalklast (ΔCAC) mit und ohne HET in allen Altersgruppen (n.s.).

4.2.3 Risikofaktor-basierte Subgruppenanalyse - Vergleich der Progression der Koronarkalklast und der perikardialen Verfettung über die Zeit bei postmenopausalen Frauen mit und ohne HET am Gesamtkollektiv

Auch bei der absoluten Progression von Koronarkalk und perikardialem Fett konnte ein Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren beobachtet werden.

Patientinnen ohne Risikofaktoren wiesen die geringste Progression auf, Patientinnen mit arterieller Hypertonie, positiver Raucheranamnese, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie zeigten eine stärkere Progression. In allen Subgruppen bestätigte sich eine signifikant höhere absolute Progression des perikardialen Fetts in Patientinnen ohne HET, im Vergleich zu Patientinnen mit HET über die Zeit der Nachbeobachtung (siehe Abbildung 12). In diesem Fall konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Risikogruppen nachgewiesen werden. In Bezug auf die absoluten Veränderungen der Koronarkalklast über die Zeit, konnten keine Unterschiede in den Gruppen mit oder ohne HET nachgewiesen werden, dies war durchweg für alle Subgruppen der einzelnen Risikofaktoren der Fall. Tendenziell wurde die quantitativ stärkste Progression (ΔPAT und ΔCAC) bei Patientinnen mit Hyperlipidämie beobachtet.

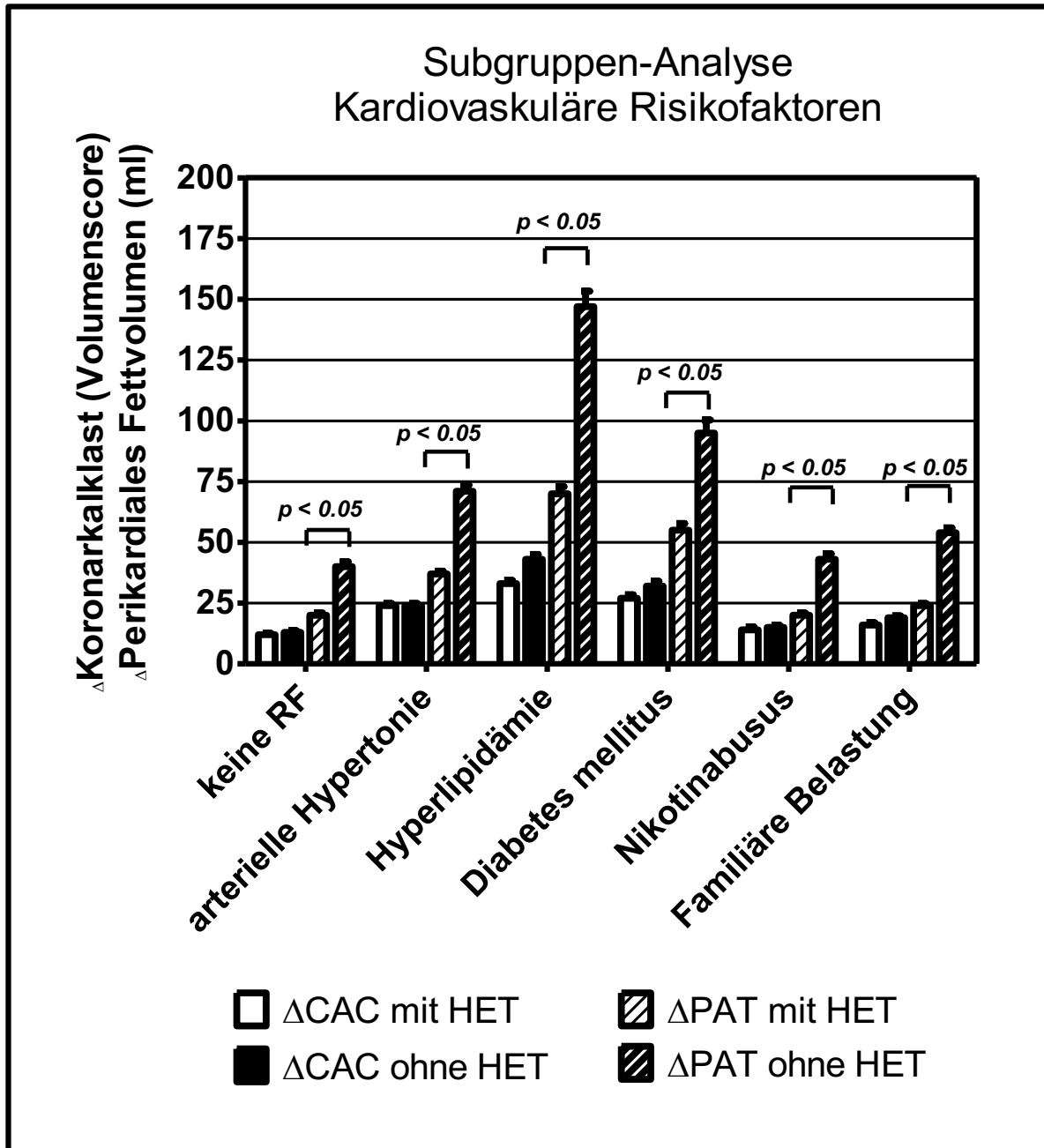


Abbildung 12: Risikofaktorenbasierter Vergleich der Progression der Koronarkalklast (Δ CAC) und der perikardialen Verfettung (Δ PAT) über die Zeit (Beobachtungszeitraum $35,7 \pm 5,7$ Monate seit Ausgangsuntersuchung) in postmenopausalen Frauen **mit** Hormonersatztherapie (HET) (Gruppe I) und **ohne** Hormonersatztherapie (Gruppe II). Bei allen Risiko-Subgruppen konnte in Bezug auf die Progression des perikardialen Fettvolumens Gruppe I vs. Gruppe II eine signifikant vermehrte Progression in der Gruppe ohne HET nachgewiesen werden ($p < 0.05$). In Bezug auf die Progression der Koronarkalklast ist kein

Unterschied der absoluten Progression über die Zeit innerhalb aller Risiko-Subgruppen erkennbar (n.s.).

5. Diskussion

5.1 Allgemeine Diskussion

5.1.1 Klinische Bedeutung und Reproduzierbarkeit der nicht-invasiv bestimmten Atherosklerose-Parameter Koronarkalk und perikardiales Fett

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Koronarkalklast und erstmals auch das Ausmaß des perikardialen Fetts in einem prä-definierten Risikokollektiv von postmenopausalen Frauen.

Zunächst stellt sich die Frage, inwieweit diese arteriosklerotischen Surrogatparameter als repräsentative Parameter für das Ausmaß der koronaren Atherosklerose bzw. das kardiovaskuläre Risiko eingeordnet werden. In zahlreichen Voruntersuchungen konnte dabei die hohe Reproduzierbarkeit von Koronarkalk und perikardialem Fett bereits nachgewiesen werden, so dass die Bestimmung dieser Veränderungen mittels Computertomographie als zuverlässige Methode angesehen werden kann [116, 117].

Hinsichtlich der Frage, ob die beiden Parameter Kalkscore und perikardiales Fett einen sinnvollen bzw. guten Marker darstellen, um das kardiovaskuläre Risiko abzuschätzen, zeigten Untersuchungen von Becker et al, dass die koronare Kalklast als Risiko-Parameter sehr gut geeignet scheint [16, 118]. In dieser Untersuchung konnten Becker und Kollegen zeigen, dass Patienten mit einer hohen Koronarkalkbelastung (> 75. Perzentile) eine signifikant erhöhte Ereignisrate für kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt und Notwendigkeit für eine Koronargefäß-Revaskularisation hatten.

Zudem ergab die Untersuchung, dass v.a. auch die Negativprädiktion anhand des Koronarkalkbestimmung sinnvoll erscheint, da Patienten ohne Koronarkalk (Score = 0) keine Ereignisse im Rahmen des Follow-up (meanFU > 3 Jahre) aufwiesen [118].

Der Surrogatparameter perikardiales Fett ist im Gegensatz zum Koronarkalk erst in den letzten 5 Jahren in Vordergrund gerückt. Hier wurde v.a. im Hinblick auf eine nicht-kalzifizierende Arteriosklerose die Möglichkeit zur kardialen Risikostratifizierung mittels eines eher lokalen endokrinen Substrats evaluiert. Diesbezüglich konnten Greif et. al 2009 in ihrer Untersuchung zeigen, dass die Quantifizierung des perikardialen Fetts sehr gut mit dem Vorhandensein von koronaren Plaques korreliert, insbesondere besser als epidemiologische Scores wie z.B. der Framingham-Risk-Score [16].

Auch konnte gezeigt werden, dass durch die Kombination beider Marker die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse nochmals an Spezifität gewinnt. Die additive Bestimmung des perikardialen Fetts zeigte, dass bei Patienten mit äquivalenter hoher Koronarkalkbelastung (Agatston Score > 400) eine zusätzliche Belastung mit einem perikardialen Fett über 200 cm³ nochmals eine Erhöhung der Rate von kardiovaskulären Ereignissen mit sich brachte. Dies deutet an, dass perikardiales Fett ggf. eine wichtige Rolle bei der Entstehung von akuten Koronarsyndromen spielt [119].

Basierend auf diesen Daten sind beide Marker, perikardiales Fett und die Koronarkalklast, als sehr gute nicht-invasive Surrogat-Marker zur kardiovaskulären Risikostratifizierung mit einer entsprechenden klinischen Relevanz einzuordnen.

5.1.2 Vergleich der erhobenen Daten mit vorangegangenen Studien

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen ergaben sowohl für die quantitativen Werte des perikardialen Fettvolumens (Mittelwert ~ 130 ml) und Koronarkalk-Volumen (Mittelwert ~ Volume Score ~ 60), als auch für die Verteilung (Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall) absolute vergleichbare Werte, im Vergleich zu Patienten mit entsprechenden Charakteristika (Alter, Geschlecht, Anzahl kardiale Risikofaktoren) vorangegangener Studien von Becker et al. und Greif et al. [16, 118-122]. Auch die Verteilung der Surrogatparameter in Abhängig zum Alter und in Relation zur Anzahl der vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren, welche einen Anstieg mit dem Alter und den Risikofaktoren zeigen, entspricht den Observationen aus den vorangegangenen Studien, so dass hier von realistischen und repräsentativen Daten innerhalb des postmenopausalen Kollektivs ausgegangen werden kann. Des Weiteren zeigte sich zudem für den Parameter Koronarkalk ein konsistentes Ergebnis im Hinblick auf den potentiellen Einfluss einer HET, im Vergleich zu vorangegangenen Studien. Sowohl Budoff et al. als auch Becker et al. fanden keine relevanten Unterschiede im Hinblick auf die Koronarkalklast nach Beginn einer HET und auch im weiteren Zeitverlauf unter HET [99, 123-125]. Wobei anzumerken bleibt, dass beide Studien (v.a. Budoff et al.) die Limitation einer relativ kurzen Beobachtungsdauer aufweisen.

Insgesamt zeigte sich eine plausible Übereinstimmung der erhobenen Ergebnisse, hinsichtlich der absoluten quantitativen Werte und der Verteilung in Abhängigkeit von Alter und Risikofaktoren in dem untersuchten Kollektiv, mit Daten aus vorangegangenen Untersuchungen [16, 99, 118, 119, 126].

5.2 Spezielle Diskussion

In unserem Kollektiv von postmenopausalen Frauen analysierten wir somit zwei etablierte Surrogatparameter für Arteriosklerose bzw. KHK: die Koronarkalklast und das perikardiale Fettvolumen. Es wurden zwei Untersuchungen durchgeführt, zu Beginn der Menopause und im Verlauf nach einer mittleren Zeitspanne von 36 ± 6 Monaten. Verglichen wurde Frauen mit und ohne HET.

5.2.1 Entwicklung von Koronarkalk mit und ohne HET

Wir fanden über diesen Beobachtungszeitraum keinen Unterschied in Bezug auf die Progression der Koronarkalklast bei postmenopausalen Frauen mit vs. ohne HET. Diese Ergebnisse fanden sich im Gesamtkollektiv, als auch in den Subgruppenanalysen bezüglich "Alter" und "Anzahl der Risikofaktoren". Die primäre Interpretation dieser Ergebnisse würde nahelegen, dass ein möglicher protektiver Effekt der HET auf eine kardiale Arteriosklerose nicht vorliegt. Dies steht auch im Einklang zu den Ergebnissen aus vorangegangenen Studien, welche sich mit der Untersuchung von Koronarkalk bei menopausalen Frauen beschäftigt hat. Sowohl die Studie von Budoff et al. als auch die vorangegangene Untersuchung von Becker et al. ergaben keinen Unterschied der Koronarkalkentwicklung bei Frauen mit vs. ohne HET bei mittleren Beobachtungszeiträumen von 12 bzw. 39 Monaten [99, 126]. Sowohl die vorliegende Arbeit als auch die beiden vorangegangenen Studien weisen jedoch die Limitation einer relativ kurzen Beobachtungsdauer unter HET auf. Dies wird auch dadurch deutlich, dass bei postmenopausalen Frauen zwar ein signifikanter Anstieg der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit erkennbar ist, jedoch erst nach einer Latenzperiode von etwa 10 bis 15 Jahren das männliche Niveau erreicht wird [20, 21, 74]. Daher stellt sich die Frage, ob man nicht ein Studiendesign mit einer längeren Beobachtungszeit wählen müsste, um signifikante Effekte auf die Koronarkalklast bei Frauen unter HET zu entdecken.

Eine andere Erklärung für die primär negativen Ergebnisse ist, dass der gemessene Surrogatparameter in diesem Kontext ggf. nicht adäquat ist, um potentiell protektive Effekte durch eine HET auf die Arteriosklerose bzw. das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu erkennen. Bezüglich der Frage nach repräsentativen Surrogatparametern wird auch wiederholt diskutiert, welche Art der sog. Koronarplaques prognostisch relevant sind und ob ggf. durch eine reine Evaluierung der kalzifizierenden Veränderungen, andere wichtige nicht-kalzifizierende jedoch vulnerable Plaques und prognostisch relevante Veränderungen übersehen werden [127, 128].

Diese anhaltenden Diskussionen sowie die Etablierung eines neuen KHK Surrogatparameters, dem sog. perikardialen Fett, bildeten primär die Rationale für die vorliegende Arbeit, um das per se KHK-relevante Kollektiv von postmenopausalen Frauen +/- HET nochmals auf mögliche Veränderungen des perikardialen Fetts zu untersuchen und parallel dazu die Koronarkalklast zu bestimmen.

5.2.2 Entwicklung von perikardialem Fett mit und ohne HET

Zu Beginn der Untersuchung bestand, wie erwartet, kein Unterschied im perikardialen Fettvolumen zwischen beiden Gruppen, während sich nach der mittleren Beobachtungsdauer von 3 ± 0.5 Jahren ein signifikanter Unterschied in der Progression des perikardialen Fettvolumens über die Zeit ergab. In Gruppe II konnte eine signifikant größere Zunahme von +57% (220 vs. 140 ml zu Beginn) im Vergleich zu lediglich + 33% (160 vs. 120 ml zu Beginn) in Gruppe I detektiert werden. Auch die Subgruppenanalysen bezüglich "Alter" und Anzahl von Risikofaktoren", ergab diesbezüglich ein konsistentes Bild.

Im Gegensatz zu den Resultaten der Koronarkalk-Analyse weisen diese Ergebnisse auf einen potentiellen protektiven Effekt einer HET auf die Progression der Arteriosklerose hin. Basierend auf den erhobenen Daten, zeigt sich eine deutlich verlangsamte Progression des

perikardialen Fetts in der Gruppe mit HET (+33% vs. +57%). Dies wäre in Einklang mit den verschiedenen Studien, welche einen positiven Einfluss auf die kardiovaskuläre Ereignisrate von postmenopausalen Frauen unter HET gezeigt haben [72, 73, 86, 89, 90, 129, 130]. Inwieweit jedoch diese Unterschiede auch direkt auf die Veränderungen der kardialen Arteriosklerose übertragen werden können, bleibt natürlich fraglich. Nicht desto trotz weisen multiple Studien auf die konsistente Assoziation von perikardialem Fettvolumen und KHK bzw. dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen hin [16, 69, 70, 99, 119]. Zudem geben einige Untersuchungen Hinweise, dass das perikardiale Fett besonders metabolischen Einflüssen zu unterliegen scheint, z.B. im Kontext des Lipidstoffwechsels [13, 67, 131-134]. Basierend auf den multiplen pathophysiologischen metabolischen Veränderungen, welche im Rahmen der Menopause eintreten und auch durch eine HET potentiell beeinflusst werden können, erscheint eine potentielle Inhibition auf die perikardiale Fettprogression durch eine HET daher nicht als unwahrscheinlich [72, 73, 75-77, 80-83, 89, 90]. Zusammenfassend zeigt unsere Analyse einen protektiven Effekt einer HET auf die Progression von perikardialem Fettgewebe bei postmenopausalen Frauen, welches nach unserem Kenntnisstand so bisher in der Literatur noch nicht untersucht bzw. beschrieben wurde.

5.2.3 Unterschied zwischen Koronarkalk und perikardialem Fett

Ein weiteres interessantes Resultat unserer Analyse ist, dass wir einen Effekt auf die Progression des Surrogatparameters perikardiales Fett in der Gruppe mit HET erkennen konnten, während die Progression des Koronarkalks in beiden Gruppen nicht unterschiedlich war. Wie bereits oben beschrieben (siehe 5.2.1) sind diese Ergebnisse bezüglich des Koronarkalks bereits vorbeschrieben und konsistent zu vorangegangenen Untersuchungen [99, 118]. Hier kann sicherlich auch über die relativ kurze Nachbeobachtungsdauer diskutiert werden, was jedoch die potentielle Bedeutung das positive Ergebnis hinsichtlich des

perikardialen Fettvolumens nach einer nur ca. 3-jährigen HET Therapie noch weiter unterstreicht. Dieser Unterschied kann durch verschiedene pathophysiologische Hypothesen erklärt werden.

Das perikardiale Fett stellt im Gegensatz zum Koronarkalk kein direktes Korrelat einer arteriosklerotischen Gefäßveränderung dar. Vielmehr ist das perikardiale Fett als ein metabolisches Substrat des Herzens zu werten, während der Koronarkalk eine von verschiedenen Endstufen der Arteriosklerose darstellt [65, 135, 136]. In diesem Zusammenhang ist das perikardiale Fett als eine Art Vorstufe der kardialen Arteriosklerose anzusehen, welche verschiedenen pro-atherosklerotischen Einflüssen unterliegt, damit allerdings stärkeren Schwankungen ausgesetzt ist und daher eventuell auf eine HET schneller reagiert (zumindest messbar), als die Endstufe der kalzifizierenden Arteriosklerose in Form des Koronarkalks. Dies würde wiederum bedeuten, dass ggf. eine Studie mit längerer Beobachtungsdauer notwendig wäre (siehe auch 5.2.1), welche neben den Veränderungen des perikardialen Fetts (als arteriosklerotische Vorstufe) auch mögliche Veränderungen einer arteriosklerotischen Endmanifestation in Form von Koronarkalk erfassen könnte. Diese Hypothese würde auch die Untersuchungsergebnisse von Christian et al. unterstützen [137], welche bei verstorbenen Frauen (mit und ohne Östrogensubstitution) Autopsien durchgeführt und das Ausmaß von koronaren Verkalkungen evaluiert haben. Diese Untersuchung ergab klare Hinweise auf einen potentiell kardiovaskulär protektiven Effekt einer Östrogensubstitutionstherapie bei postmenopausalen Frauen. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Budoff et al. und Becker et al., welche keine Veränderungen des Koronarkalks unter HET sahen [99, 126], wurden hier Frauen im natürlichen Endstadium der kardialen Arteriosklerose untersucht.

Eine weitere Hypothese, betreffend den Unterschied zwischen Koronarkalk und perikardialem Fett, beinhaltet eine primär nicht-kalzifizierende Pathophysiologie der postmenopausalen Arteriosklerose.

Es ist bekannt, dass v.a. bei der Pathophysiologie der akuten Koronarischämie (Myokardinfarkt oder akutes Koronarsyndrom) inflammatorische Prozesse eine wichtige Rolle zu spielen scheinen [138]. Auch beim perikardialen Fett wird über ein primär inflammatorisches Potential auf das Koronarsystem spekuliert [139]. Eine Untersuchung von Leber et al. konnte z.B. zeigen, dass bei KHK-Patienten, welche sich einer Verlaufsuntersuchung unterzogen haben, v.a. die nicht-kalzifizierten Plaques zu einer klinisch relevanten Progression der KHK führen und damit primär als kausale Ursache für akute ischämische Ereignisse in Frage kommen [128]. Dies würde die Hypothese stützen, dass ggf. auch bei postmenopausalen Frauen primär ein Progress einer nicht-kalzifizierende Arteriosklerose mit vermehrten ischämischen Ereignissen im Vordergrund steht [20, 21, 74, 140], welcher sich durch eine Quantifizierung des perikardialen Fetts besser als durch die Messung der Koronarkalklast darstellen lässt.

5.2.4 Potentielle klinische Relevanz

Welche Schlussfolgerungen bezüglich der klinischen Relevanz lassen sich aus den Ergebnissen ziehen?

Einerseits könnte der messbare Einfluss der HET auf das perikardiale Fett, bei fehlenden Veränderungen des Koronarkalks bedeuten, dass auch wenn die koronare Kalkplaquelast nicht verändert wird, eventuell trotzdem eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse unter HET zu erwarten sind.

Eine weitere mögliche Schlussfolgerung könnte daher sein, dass das Auftreten von klinischen kardiovaskulären Ereignissen durch Instabilität von koronaren Plaques in Zusammenhang steht, wobei dieses Risiko primär durch das perikardiale Fettvolumen und nicht über den Koronarkalk abgebildet wird. Dies wäre in Einklang mit den Ergebnissen von Leber et al. und einer primären Progression von nicht-kalzifizierenden Plaques [128].

Des Weiteren unterstreichen die Ergebnisse dieser Arbeit jedoch nochmals, dass ggf. verschiedene Surrogatparameter zur kardiovaskulären Risikostratifizierung herangezogen werden müssen, da die kardiale Arteriosklerose verschiedenen pathophysiologischen Ursachen unterliegt. Dies wird auch durch die Untersuchung von Greif et al. belegt, welche zeigen konnten, dass zwar mittels einer quantitativen Koronarkalkbestimmung eine kardiale Risikostratifizierung möglich ist, diese aber durch Hinzunahme des perikardialen Fettvolumens als Surrogatparameter nochmals deutlich verbessert wird [16, 99, 119].

Schlussendlich zeigen unsere Ergebnisse eine wichtige und potentiell relevante Rolle für die Bestimmung des perikardialen Fettvolumens (neben der Koronarkalkbestimmung) als Surrogatparameter für die kardiale Arteriosklerose und als nützliches Werkzeug zur kardiovaskulären Risikostratifizierung für die Zukunft. Trotz dieser positiven Ergebnisse sind sicherlich weitere prospektive kontrollierte Studien mit harten klinischen Endpunkten notwendig, um den klinischen Nutzen dieser nicht-invasiven Bildgebung weiter zu belegen.

5.3. Limitationen

In dieser Arbeit wurden primär Surrogatparameter analysiert, eine direkte Aussage zum Auftreten von klinischen Ereignissen ist jedoch basierend auf den Limitationen einer relativ geringen Patientenzahl und kurzen Beobachtungszeitraums nicht möglich. Nicht desto trotz zeigt unsere Analyse einen signifikanten Effekt durch eine HET auf die Progression eines etablierten KHK-Surrogatparameters bei postmenopausalen Frauen, welches wie in anderen Studien bereits gezeigt, nahelegt, dass kardiovaskuläre Ereignisse ggf. durch eine HET zu vermindern sind. Dies ist allerdings unter Berücksichtigung von auch potentiell vermehrten negativen Effekten, wie z.B. thromboembolische Ereignisse, welche im Rahmen dieser Untersuchung nicht adressiert werden konnten. Zudem muss in dieser Analyse ein potentieller Bias bei Patientinnen in Betracht gezogen werden, welche sich einer HET unterziehen, z.B. andere Variablen wie Ernährungsverhalten, körperliche Aktivität, etc.. Um diesem Bias entgegen zu wirken, wurde einerseits nach bestem Wissen ein angepasstes Kontrollkollektiv mit entsprechend vergleichbarem Alter und äquivalenter Anzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren ausgewählt. Andererseits zeigte die Quantifizierung sowohl des Koronarkalks als auch des perikardialen Fetts eine gleiche Verteilung in beiden Gruppen, so dass zumindest große Unterschiede vor Einsatz der HET zwischen den Gruppen ausgeschlossen werden können.

6. Zusammenfassung

Einleitung: Die nicht-invasiven kardialen Bildgebung mittels *multi-slice* Computertomographie (MSCT) hat vor allem bezüglich der Risikostratifizierung für eine koronare Herzerkrankung (KHK) eine klinische Relevanz. Neben dem etablierten Parameter der quantitativen Koronarkalk-Bestimmung (CAC) scheint ein neuer Surrogatparameter, das sog. "perikardiale Fettvolumen" (PAT), eine zentrale Rolle einzunehmen. Ein Patientenkollektiv, für das ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko angenommen wird, ist die Gruppe von postmenopausalen Frauen. Der Einsatz einer Hormonersatztherapie (HET) wird in diesem Zusammenhang zwar als tendenziell protektiv angesehen, jedoch sehr kontrovers diskutiert.

Zielsetzung der Arbeit: Ziel dieser Untersuchung war die Evaluierung eines potentiellen protektiven Effekts einer HET auf die Progression der KHK-Surrogatparameter CAC und PAT bei postmenopausalen Frauen im Zeitverlauf.

Methodik: In einer retrospektiven Analyse wurde $n = 255$ postmenopausalen Frauen mit HET (Gruppe I) mittels MSCT untersucht und mit einem entsprechenden Kontrollkollektiv von $n = 255$ postmenopausalen Frauen ohne HET (Gruppe II) verglichen. Quantitativ evaluiert wurden CAC (Volumen-/Agatston-Score) und PAT (ml). Es erfolgten 2 Untersuchungen / Patientin: zu Studienbeginn und nach 3 ± 0.5 Jahren Beobachtungszeit.

Ergebnisse: Während die CAC sich zu Beginn und am Studienende in beiden Gruppen nicht unterschied, zeigte sich in Gruppe I eine signifikante Reduktion der Progression des PAT durch Einsatz von HET über die Zeit (+33% vs. +57% in Gruppe II, $p < 0.01$).

Schlussfolgerungen: Der Einsatz einer HET bei postmenopausalen Frauen zeigt potentiell protektive kardiovaskuläre Effekte im Sinne einer verlangsamten Progression von PAT. Diese Ergebnisse legen einerseits eine prognostische Relevanz einer HET bei postmenopausalen Frauen nahe sowie weisen andererseits auf den potentiellen klinischen Nutzen einer nicht-

invasiven Bildgebung mittels MSCT zur Bestimmung des PAT als diagnostische Möglichkeit zur kardiovaskulären Risikostratifizierung hin.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
CAC	coronary calcifications
EBCT	Elektronenstrahl (Electron Beam) Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm, -graphie
et al.	et alteri
GH	Growth Hormone
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
Gn	Gonadotropin
HDL	High Density Lipoprotein
HET	Hormonersatztherapie
HRT	hormone replacement therapy
HE	Hounsfieldeinheiten
HU	Hounsfield Units
IL	Interleukin
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie

ms	Millisekunden
MSCT	Mehrzeilen (Multislice) Computertomographie
mSV	Millisievert
PAT	pericardial adipose tissue
SHBG	Sexualhormon Binding-Globulin
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor Alpha
VAT	visceraladiposetissue, viszerale Fettgewebe
WHO	World Health Organisation

7.2 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Diagnose der KHK
- Abbildung 2:** Prinzip der Spiral-CT
- Abbildung 3:** Assoziation von perikardialem Fettvolumen und dem Vorhandensein von artherosklerotischen Plaques
- Abbildung 4:** Verteilung von Koronarkalk bei postmenopausalen Frauen mit (Gruppe I) und ohne Hormonersatztherapie (Gruppe II)
- Abbildung 5:** Score nach Agatston
- Abbildung 6:** Bestimmung des perikardialen Fetts anhand der CT Diagnostik
- Abbildung 7:** Vergleich Ausgangswerte Koronarkalk und perikardiales Fett in postmenopausalen Frauen mit Hormonersatztherapie (Gruppe I) und ohne Hormonersatztherapie (Gruppe II)
- Abbildung 8:** Altersspezifischer Vergleich der Koronarkalklast und perikardiales Fettvolumens in postmenopausalen Frauen mit Hormonersatztherapie (Gruppe I) und ohne Hormonersatztherapie (Gruppe II).
- Abbildung 9:** Risikofaktorenbasierter Vergleich der Koronarkalklast und perikardiales Fettvolumens in postmenopausalen Frauen mit Hormonersatztherapie (Gruppe I) und ohne Hormonersatztherapie (Gruppe II).
- Abbildung 10:** Vergleich der absoluten Zunahme (Progression) der Koronarkalklast und des perikardialen Fettvolumens über die Zeit in postmenopausalen Frauen mit Hormonersatztherapie (Gruppe I) und ohne Hormonersatztherapie (Gruppe II)

Abbildung 11: Altersspezifischer Vergleich der absoluten Progression der Koronarkalklast und der perikardialen Verfettung über die Zeit in postmenopausalen Frauen **mit** Hormonersatztherapie (Gruppe I) und **ohne** Hormonersatztherapie (Gruppe II).

Abbildung 12: Risikofaktorenbasierter Vergleich der Progression der Koronarkalklast und der perikardialen Verfettung über die Zeit in postmenopausalen Frauen mit Hormonersatztherapie (Gruppe I) und **ohne** Hormonersatztherapie (Gruppe II).

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika

8. Literaturverzeichnis

1. Classen, M., V. Diehl, and K. Kochsiek, *Innere Medizin*. 4. Auflage ed. 1998.
2. World Health Organisation, *World Health Statistics Annual 2002*. WHO Gen, 2002.
3. SoRelle, R., *Global epidemic of cardiovascular disease expected by the year 2050*. *Circulation*, 1999. **100**(20): p. e101.
4. Manson, J.E., et al., *The primary prevention of myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 1992. **326**(21): p. 1406-16.
5. Epstein, S.E., A.A. Quyyumi, and R.O. Bonow, *Sudden cardiac death without warning. Possible mechanisms and implications for screening asymptomatic populations*. *N Engl J Med*, 1989. **321**(5): p. 320-4.
6. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study*. *Circulation*, 1979. **59**(1): p. 8-13.
7. Stevens, R.J., et al., *The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56)*. *Clin Sci (Lond)*, 2001. **101**(6): p. 671-9.
8. Pasternak, R.C., et al., *34th Bethesda Conference: Task force #1--Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap?* *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(11): p. 1863-74.
9. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk of developing coronary heart disease*. *Lancet*, 1999. **353**(9147): p. 89-92.
10. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease*. *Am J Cardiol*, 2004. **94**(1): p. 20-4.
11. Erbel, R., *The dawn of a new era--non-invasive coronary imaging*. *Herz*, 1996. **21**(2): p. 75-7.
12. Kortelainen, M.L., *Myocardial infarction and coronary pathology in severely obese people examined at autopsy*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002. **26**(1): p. 73-9.
13. Iacobellis, G., et al., *Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease*. *Cytokine*, 2005. **29**(6): p. 251-5.
14. Sacks, H.S. and J.N. Fain, *Human epicardial adipose tissue: a review*. *Am Heart J*, 2007. **153**(6): p. 907-17.
15. Rabkin, S.W., *Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity*. *Obes Rev*, 2007. **8**(3): p. 253-61.
16. Greif, M., et al., *Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009. **29**(5): p. 781-6.
17. Achenbach, S., et al., *Relation between coronary calcium and 10-year risk scores in primary prevention patients*. *Am J Cardiol*, 2003. **92**(12): p. 1471-5.
18. Kondos, G.T., et al., *Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults*. *Circulation*, 2003. **107**(20): p. 2571-6.
19. Windler, E., *Lipidtherapie in der Prävention und Behandlung koronarer Herzkrankheit*. Clausen & Bosse 1999(2. Aufl.).
20. Windler, E., *Hormonersatztherapie und kardiovaskuläre Prävention – Chance oder Risiko?* *Journal für Menopause*, 2002. **9**(1): p. 32-40.
21. Gohlke-Barwolf, C., et al., *[The value of hormone replacement therapy for prevention of coronary heart disease in women]*. *Z Kardiol*, 2002. **91**(5): p. 430-5.
22. Wenger, N.K., *The High Risk of CHD for Women: Understanding Why Prevention Is Crucial*. *Medscape Womens Health*, 1996. **1**(11): p. 6.
23. American Heart Association, *Heart Disease and Stroke Statistics – 2004 Update*. 2004: p. 3-9.

24. Herold, G., *Innere Medizin 2012*. 2011. 966.
25. Keikawus, A. and B. Hanns-Wolf, *Duale Reihe: Innere Medizin*. 2. Auflage ed. 2009, Stuttgart. 1534
26. Petursson, M.K., et al., *Angiographic predictors of new coronary occlusions*. Am Heart J, 1995. **129**(3): p. 515-20.
27. Hounsfield, G.N., *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system*. Br J Radiol, 1973. **46**(552): p. 1016-22.
28. Hounsfield, G.N., *Historical notes on computerized axial tomography*. J Can Assoc Radiol, 1976. **27**(3): p. 135-42.
29. Kalender, W.A., et al., *Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport, and continuous scanner rotation*. Radiology, 1990. **176**(1): p. 181-3.
30. Kalender, W., *Computertomographie. Grundlagen, Gerätetechnologie, Bildqualität, Anwendungen*. Publicis, Erlangen, 2006.
31. Kalender, W.A., A. Polacin, and C. Suss, *A comparison of conventional and spiral CT: an experimental study on the detection of spherical lesions*. J Comput Assist Tomogr, 1994. **18**(2): p. 167-76.
32. Gaia, B.F., et al., *Comparison between cone-beam and multislice computed tomography for identification of simulated bone lesions*. Braz Oral Res, 2011. **25**(4): p. 362-8.
33. Mahesh, M., *Search for isotropic resolution in CT from conventional through multiple-row detector*. Radiographics, 2002. **22**(4): p. 949-62.
34. Cavalcanti, M.G., A. Ruprecht, and M.W. Vannier, *3D volume rendering using multislice CT for dental implants*. Dentomaxillofac Radiol, 2002. **31**(4): p. 218-23.
35. Budoff, M.J., et al., *Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology*. Circulation, 2006. **114**(16): p. 1761-91.
36. Budoff, M.J., et al., *Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study*. Circulation, 1996. **93**(5): p. 898-904.
37. Mautner, G.C., et al., *Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation*. Radiology, 1994. **192**(3): p. 619-23.
38. Mieres, J.H., et al., *Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association*. Circulation, 2005. **111**(5): p. 682-96.
39. O'Rourke, R.A., et al., *American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease*. Circulation, 2000. **102**(1): p. 126-40.
40. Achenbach, S., et al., *Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary-artery stenoses and occlusions*. N Engl J Med, 1998. **339**(27): p. 1964-71.
41. Leber, A.W., et al., *Usefulness of calcium scoring using electron beam computed tomography and noninvasive coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease*. Am J Cardiol, 2001. **88**(3): p. 219-23.
42. Rensing, B.J., et al., *Intravenous coronary angiography by electron beam computed tomography: a clinical evaluation*. Circulation, 1998. **98**(23): p. 2509-12.

43. Schmermund, A., et al., *Intravenous electron-beam computed tomographic coronary angiography for segmental analysis of coronary artery stenoses*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(7): p. 1547-54.
44. Pache, G., et al., *Initial experience with 64-slice cardiac CT: non-invasive visualization of coronary artery bypass grafts*. Eur Heart J, 2006. **27**(8): p. 976-80.
45. Pugliese, F., et al., *Multidetector CT for visualization of coronary stents*. Radiographics, 2006. **26**(3): p. 887-904.
46. Rumberger, J.A., et al., *Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study*. Circulation, 1995. **92**(8): p. 2157-62.
47. Sangiorgi, G., et al., *Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(1): p. 126-33.
48. Blankenhorn, D., *Coronary arterial calcification. A review*. American Journal of the Medical Sciences, 1961. **242**(1).
49. Tinana, A., G.S. Mintz, and N.J. Weissman, *Volumetric intravascular ultrasound quantification of the amount of atherosclerosis and calcium in nonstenotic arterial segments*. Am J Cardiol, 2002. **89**(6): p. 757-60.
50. Rumberger, J.A., et al., *Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification*. Mayo Clin Proc, 1996. **71**(4): p. 369-77.
51. Haberl, R.B., A; Lang, C; Becker, CR; Knez, A; Leber, A; Bruening, R; Reiser, M; Steinbeck, G, *Ausschluss von Koronarkalk mit Elektronenstrahl tomographie: Geeignet als Filter vor invasiver Diagnostik bei symptomatischen Patienten*. Z Kardiol, 2001. **90**: p. 21-27.
52. Erbel, R. and et al., *Elektronenstrahl tomographie: Nichtinvasive Diagnostik der koronaren Arteriosklerose*. Dtsch Arztebl, 1998. **95**: p. A-1092 - A1098.
53. Koch, K. and J. von Dahl, *Bedeutung nichtinvasiver Perfusions- und Funktionsuntersuchungen für die Diagnose und Prognose der KHK*. Der Internist, 1998. **39**(7): p. 684-696.
54. O'Malley, P.G., et al., *Prognostic value of coronary electron-beam computed tomography for coronary heart disease events in asymptomatic populations*. Am J Cardiol, 2000. **85**(8): p. 945-8.
55. Becker, C.R., et al., *[Methods of quantification of coronary artery calcifications with electron-beam and conventional computed tomography]*. Radiologe, 1998. **38**(12): p. 1006-11.
56. Wexler, L., et al., *Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group*. Circulation, 1996. **94**(5): p. 1175-92.
57. Arad, Y., et al., *Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries. 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects*. Circulation, 1996. **93**(11): p. 1951-3.
58. Stary, H.C., et al., *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. Circulation, 1995. **92**(5): p. 1355-74.
59. Baumgart, D., et al., *Comparison of electron beam computed tomography with intracoronary ultrasound and coronary angiography for detection of coronary atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(1): p. 57-64.

60. Schmermund, A., et al., *[Electron beam tomography in coronary disease. Prevalence and distribution of coronary calcifications and their relationship with coronary risk factors in 650 patients]*. Dtsch Med Wochenschr, 1995. **120**(37): p. 1229-35.
61. Schmermund, A., et al., *Measuring the effect of risk factors on coronary atherosclerosis: coronary calcium score versus angiographic disease severity*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(6): p. 1267-73.
62. Dey, D., et al., *Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and Metabolic Syndrome*. Atherosclerosis, 2010. **209**(1): p. 136-41.
63. Sicari, R., et al., *Pericardial rather than epicardial fat is a cardiometabolic risk marker: an MRI vs echo study*. J Am Soc Echocardiogr, 2011. **24**(10): p. 1156-62.
64. Shen, W., et al., *Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification*. Obes Res, 2003. **11**(1): p. 5-16.
65. Ding, J., et al., *The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Am J Clin Nutr, 2009. **90**(3): p. 499-504.
66. Mazurek, T., et al., *Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators*. Circulation, 2003. **108**(20): p. 2460-6.
67. Iacobellis, G., D. Corradi, and A.M. Sharma, *Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2005. **2**(10): p. 536-43.
68. Iacobellis, G. and F. Leonetti, *Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(11): p. 6300-2.
69. Teijeira-Fernandez, E., et al., *Lower epicardial adipose tissue adiponectin in patients with metabolic syndrome*. Cytokine, 2011. **54**(2): p. 185-90.
70. Yudkin, J.S., E. Eringa, and C.D. Stehouwer, *"Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease*. Lancet, 2005. **365**(9473): p. 1817-20.
71. Hirata, Y., et al., *Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(3): p. 248-55.
72. Hu, F.B. and F. Grodstein, *Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease: the epidemiologic evidence*. Am J Cardiol, 2002. **90**(1A): p. 26F-29F.
73. Clarke, S., et al., *Transdermal hormone replacement therapy for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women*. European Heart Journal, 2000.
74. Wiesner, G., J. Grimm, and E. Bittner, *[Incidence of myocardial infarct in Germany: prevalence, incidence trends, East-West comparison]*. Gesundheitswesen, 1999. **61 Spec No**: p. S72-8.
75. Finking, G., et al., *[The effects of estrogen in the cardiovascular system]*. Z Kardiol, 2000. **89**(5): p. 442-53.
76. Barton, M., *Östrogensubstitutionstherapie und Arteriosklerose - Pathophysiologie und therapeutische Implikationen*. Journal für Menopause, 2000. **7**(1): p. 12-5.
77. Werner, R.M. and T.A. Pearson, *LDL-cholesterol: a risk factor for coronary artery disease--from epidemiology to clinical trials*. Can J Cardiol, 1998. **14 Suppl B**: p. 3B-10B.
78. Gotto, A.M., Jr., *Postmenopausal hormone-replacement therapy, plasma lipoprotein[a], and risk for coronary heart disease*. J Lab Clin Med, 1994. **123**(6): p. 800-3.
79. Wildmeister, W., et al., *Konsensusgespräch "Interdisziplinäre Betreuung von Patienten in der 2. Lebenshälfte zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen"*. Frauenarzt, 1999. **40**: p. 484-8.

80. Shewmon, D.A., et al., *Tamoxifen and estrogen lower circulating lipoprotein(a) concentrations in healthy postmenopausal women*. *Arterioscler Thromb*, 1994. **14**(10): p. 1586-93.
81. Nabulsi, A.A., et al., *Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators*. *N Engl J Med*, 1993. **328**(15): p. 1069-75.
82. Mosca, L., *The role of hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal heart disease*. *Arch Intern Med*, 2000. **160**(15): p. 2263-72.
83. Kafonek, S.D., *Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction. A review*. *Drugs*, 1994. **47 Suppl 2**: p. 16-24.
84. *Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial*. *JAMA*, 1995. **273**(3): p. 199-208.
85. Walsh, B.W., et al., *Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins*. *N Engl J Med*, 1991. **325**(17): p. 1196-204.
86. Mendelsohn, M.E. and R.H. Karas, *The protective effects of estrogen on the cardiovascular system*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(23): p. 1801-11.
87. Humphrey, L.L., B.K. Chan, and H.C. Sox, *Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease*. *Ann Intern Med*, 2002. **137**(4): p. 273-84.
88. Gohlke-Bärwolf, C., *Blutfette, KHK und Frauen - die Effekte der Hormonsubstitution*. *Forschung und Praxis*, 1996. **215**: p. 3-4.
89. Grady, D., et al., *Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women*. *Ann Intern Med*, 1992. **117**(12): p. 1016-37.
90. Barrett-Connor, E. and T.L. Bush, *Estrogen and coronary heart disease in women*. *JAMA*, 1991. **265**(14): p. 1861-7.
91. *Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project*. *N Engl J Med*, 1980. **303**(18): p. 1038-41.
92. Psaty, B.M., et al., *A review of the association of estrogens and progestins with cardiovascular disease in postmenopausal women*. *Arch Intern Med*, 1993. **153**(12): p. 1421-7.
93. Grady, D., et al., *Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis*. *Obstet Gynecol*, 1995. **85**(2): p. 304-13.
94. Gorsky, R.D., et al., *Relative risks and benefits of long-term estrogen replacement therapy: a decision analysis*. *Obstet Gynecol*, 1994. **83**(2): p. 161-6.
95. Pritchard, K.I., *Estrogen/hormone replacement therapy and the etiology of breast cancer*. *Recent Results Cancer Res*, 1998. **152**: p. 22-31.
96. Zubialde, J.P., F. Lawler, and N. Clemenson, *Estimated gains in life expectancy with use of postmenopausal estrogen therapy: a decision analysis*. *J Fam Pract*, 1993. **36**(3): p. 271-80.
97. J, H., *Stellungnahme zu Mühlhauser I et al. Langzeittherapie mit Sexualhormonen zur Krankheitsverhütung und Lebensverlängerung in der Postmenopause*. *Journal für Menopause*, 1996. **3**(Sonderheft 1).
98. Sourander, L., et al., *Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy (ERT)*. *Lancet*, 1998. **352**(9145): p. 1965-9.
99. Becker, A., et al., *Comparison of progression of coronary calcium in postmenopausal women on versus not on estrogen/progestin therapy*. *Am J Cardiol*, 2007. **99**(3): p. 374-8.

100. Schiefeling, M., [*Menopause and postmenopause. Prognostic criteria in insurance medicine*]. *Versicherungsmedizin*, 1996. **48**(4): p. 116-25.
101. International Menopause Society. *Menopause Terminology*. Available from: http://www.imsociety.org/menopause_terminology.php.
102. Brincat, M. and J.W. Studd, *Menopause--a multi system disease*. Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 1988. **2**(2): p. 289-316.
103. Rannevik, G., et al., *A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density*. *Maturitas*, 1995. **21**(2): p. 103-13.
104. Strecker, J.R. and C.C. Lauritzen, *Praxis der Hormonbehandlung im Klimakterium*. 1992.
105. Ringe, J.D., *Osteoporose: postmenopausale Osteoporose, senile Osteoporose, sekundäre Osteoporose, Osteoporose des Mannes*. 1995.
106. Wuttke, W., *Endokrinologie*. In: Schmidt, R.F. & Thews, G.: *Physiologie des Menschen*. 26. Auflage ed. 1997, Berlin.
107. Pape, H.-C., A. Kurtz, and S. Silbernagl, *Physiologie*. 2014: p. 641-642.
108. Anderson, K.M., et al., *An updated coronary risk profile. A statement for health professionals*. *Circulation*, 1991. **83**(1): p. 356-62.
109. Agatston, A.S., et al., *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. *J Am Coll Cardiol*, 1990. **15**(4): p. 827-32.
110. King, D., *Guidelines for interpretation of coronary artery calcification*. 1997.
111. Raya, S.P., *Low-level segmentation of 3-D magnetic resonance brain images-a rule-based system*. *IEEE Trans Med Imaging*, 1990. **9**(3): p. 327-37.
112. Raya, S.P. and J.K. Udupa, *Shape-based interpolation of multidimensional objects*. *IEEE Trans Med Imaging*, 1990. **9**(1): p. 32-42.
113. Raya, S.P., J.K. Udupa, and W.A. Barrett, *A PC-based 3D imaging system: algorithms, software, and hardware considerations*. *Comput Med Imaging Graph*, 1990. **14**(5): p. 353-70.
114. Callister, T.Q., et al., *Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method*. *Radiology*, 1998. **208**(3): p. 807-14.
115. Hernigou, A., et al., *Reproducibility of coronary calcification detection with electron-beam computed tomography*. *Eur Radiol*, 1996. **6**(2): p. 210-6.
116. Becker, C.R., et al., *CT measurement of coronary calcium mass: impact on global cardiac risk assessment*. *Eur Radiol*, 2005. **15**(1): p. 96-101.
117. Becker, C.R., *Noninvasive assessment of coronary atherosclerosis by multidetector-row computed tomography*. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2004. **2**(5): p. 721-7.
118. Becker, A., et al., *Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals*. *Am Heart J*, 2008. **155**(1): p. 154-60.
119. Greif, M., et al., *Determination of Pericardial Adipose Tissue Increases the Prognostic Accuracy of Coronary Artery Calcification for Future Cardiovascular Events*. *Cardiology*, 2012. **121**(4): p. 220-227.
120. Hoff, J.A., et al., *Conventional coronary artery disease risk factors and coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 30,908 healthy individuals*. *Ann Epidemiol*, 2003. **13**(3): p. 163-9.
121. Schmermund, A., et al., *Population-based assessment of subclinical coronary atherosclerosis using electron-beam computed tomography*. *Atherosclerosis*, 2006. **185**(1): p. 177-82.
122. Rumberger, J.A. and L. Kaufman, *A rosetta stone for coronary calcium risk stratification: agatston, volume, and mass scores in 11,490 individuals*. *AJR Am J Roentgenol*, 2003. **181**(3): p. 743-8.

123. Raggi, P., T.Q. Callister, and L.J. Shaw, *Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(7): p. 1272-7.
124. Callister, T.Q., et al., *Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography*. *N Engl J Med*, 1998. **339**(27): p. 1972-8.
125. Budoff, M.J., et al., *Rates of progression of coronary calcium by electron beam tomography*. *Am J Cardiol*, 2000. **86**(1): p. 8-11.
126. Budoff, M.J., et al., *Effects of hormone replacement on progression of coronary calcium as measured by electron beam tomography*. *J Womens Health (Larchmt)*, 2005. **14**(5): p. 410-7.
127. Leber, A.W., et al., *Visualising noncalcified coronary plaques by CT*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2005. **21**(1): p. 55-61.
128. Leber, A.W., et al., *Characteristics of coronary plaques before angiographic progression determined by Multi-Slice CT*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2008. **24**(4): p. 423-8.
129. Hulley, S., et al., *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group*. *JAMA*, 1998. **280**(7): p. 605-13.
130. Herrington, D.M., et al., *Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis*. *N Engl J Med*, 2000. **343**(8): p. 522-9.
131. Despres, J.P., et al., *The concept of cardiometabolic risk: Bridging the fields of diabetology and cardiology*. *Ann Med*, 2008. **40**(7): p. 514-23.
132. Grundy, S.M., *Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(6): p. 2595-600.
133. Rexrode, K.M., et al., *Abdominal adiposity and coronary heart disease in women*. *JAMA*, 1998. **280**(21): p. 1843-8.
134. Rexrode, K.M., J.E. Buring, and J.E. Manson, *Abdominal and total adiposity and risk of coronary heart disease in men*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001. **25**(7): p. 1047-56.
135. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. *Circulation*, 2005. **112**(17): p. 2735-52.
136. Rosito, G.A., et al., *Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2008. **117**(5): p. 605-13.
137. Christian, R.C., et al., *Estrogen status correlates with the calcium content of coronary atherosclerotic plaques in women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(3): p. 1062-7.
138. Libby, P., et al., *Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes*. *Circ Res*, 2014. **114**(12): p. 1867-79.
139. Cheng, K.H., et al., *Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease*. *Int J Obes (Lond)*, 2008. **32**(2): p. 268-74.
140. Mueck, A.O. and K. Böhling, *Gynäkologische Endokrinologie*. 2013. **4**: p. 256-263

9. Danksagung

Einen besonderen Dank an dieser Stelle gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Alexander Becker, der es mir ermöglichte in diesem Bereich eine Promotionsarbeit zu verfassen und mir jeder Zeit engagiert für Fragen zur Seite stand.

Ebenfalls einen großen Dank an meine Eltern, die mich ein ganzes Leben in jeglicher Hinsicht unterstützt haben und mir dies alles ermöglichten.

Einen besonders großen Dank geht an meinen Bruder, Univ.-Prof. Dr. Reza Wakili, der einerseits durch die familiäre Unterstützung und andererseits durch konstruktive und kritische Anmerkungen einen wesentlichen Beitrag zum erfolgreichen Gelingen dieser Arbeit geleistet hat.

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname: Wakili Noduschan, Philip Cyrus

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Einfluss der Östrogen- und Progesteron- Therapie
auf die Entwicklung von perikardialem Fett und Koronarkalk als Surrogatparameter
für eine koronare Herzerkrankung
bei postmenopausalen Frauen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

München, 22.03.2018